Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen
Vorstand: Professor Dr. med. M. Schwarz

Die Wachstumsformen des geschichteten verhornten Plattenepithels und die Cholesteatomgenese

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Bilger
aus Nagold

1964

7679

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Schwarz

DIE WACHSTUMSFORMEN DES GESCHICHTETEN VERHORNTEN PLATTENEPITHELS UND DIE CHOLESTEATOMGENESE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Bilger
aus Nagold

G. UNIV. BIBLIOTHEK INNSBRUCK

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. E. Fröhlich

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Schwarz

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung: Plattenepithelwachstum und Mittelohrcholesteatom	1
II.		
	a) Histologie der Epidermis	3
	b) Die physiologische Einheit zwischen Corium und Plattenepithel	5
	c) Histologie des Coriums	6
III.	Die Wachstumsformen des Plattenepithels	8
	a) Orthisch repetierende Regeneration	10
	Zellvermehrung Verhornung Dynamik des Wachstums Pathische Formen	
	b) Das Flächenwachstum	22
	Grundgewebe Epithelausbreitung Ausdifferenzierung Wundheilung unterm Schorf Transplantationen Resultat Wachstumsreize	
	c) Das papilläre Wachstum	32
	Verhalten des Bindegewebes Verhornungsanomalien Verhalten der Basalmembran Wucherung der Basalzellen	
IV.	Die formale Genese des Cholesteatoms ausgehend von den 3 Wachstumsformen des Plattenepithels	41
V.	Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis		56

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0038

I. Einleitung: Plattenepithelwachstum und Mittelohrcholesteatom

Um die engen Beziehungen zwischen der Cholesteatomgenese und dem Plattenepithelwachstum darzulegen, sei zunächst erwähnt, daß das Cholesteatom sich aus mehreren Schichten zusammensetzt: aus der krankhaften Ansammlung verhornter Epidermislamellen im Zentrum, - was VIRCHOW "Perlgeschwulst" nannte, und welche auch den charakteristischen Bestandteil darstellt -, sowie ferner aus der Cholesteatomhaut, die die Perlgeschwulst umgibt.

Die Hornlamellen, die infolge ihrer konzentrischen Schichtung der Perlgeschwulst das charakteristische perlmutterartige Aussehen geben, sind das natürliche Produkt des Plattenepithels, das aus diesem Grund "Cholesteatommatrix" genannt wird. Wie das Plattenepithel der äußeren Haut eine bindegewebige Grundlage, das Corium, zur Ernährung braucht, gehört auch zum Cholesteatom eine bindegewebige Hülle (WITTMAACK), die neuerdings sog. "Perimatrix" (M. SCHWARZ). Demnach besteht ein Cholesteatom aus der Perlgeschwulst und der Cholesteatomhaut, letztere wieder aus der Cholesteatommatrix und der Perimatrix.

Das Cholesteatom entsteht wohl ausschließlich aus der Einwucherung der Epidermis des Trommelfells oder des äußeren Gehörganges ins Mittelohr, wie dies HABERMANN als Erster beobachtet und beschrieben hatte. Der vorliegenden Abhandlung ist daher zur Aufgabe gesetzt, die Wachstumsverhältnisse des geschichteten verhornten Plattenepithels der formalen wie auch der kausalen Genese des Cholesteatoms im Ohr gegenüberzustellen. Bisher sind die Auffassungen darüber geteilt, ob im Mittelohr zunächst das Cholesteatom entsteht, und sich danach die chronische Entzündung einstellt, oder ob letztere nur als unerläßliche Voraussetzung primär besteht, dies als eine besondere Form der Otitis media chronica.

Von daher gesehen, bzw. einer Entscheidung wegen, erscheint es naheliegend, das Mittelohrcholesteatom mit entsprechenden Erkrankungen der äußeren Haut zu vergleichen, insbesondere mit ihrer pathologischen Histologie. Hier allerdings bleibt bei einem Vergleich mit der äußeren Haut von vornherein zu beachten, daß hier besondere Verhältnisse vorliegen, indem die Trommelfellepidermis keine Anhangsgebilde (Haare, Talg- und Schweißdrüsen ect.) besitzt, daß sie im Bereich der Pars tensa der Membrana propria aufliegt, dies im Gegensatz zur Pars flaccida, die somit in direktem Kontakt zur Mittelohrschleimhaut steht.

Solche Verhältnisse liegen also an der äußeren Haut nirgends vor, jedoch die Tatsache, daß sie wie die Cholesteatommatrix aufgebaut ist, berechtigt dazu, den genannten Vergleich anzustellen.

II.

a) Histologie der Epidermis

Die Epidermis, bekanntlich ein Abkömmling des Ektoderms, ist im 2. Embryonalmonat zunächst einschichtig; es bildet sich dann das Periderm, bestehend aus einer oberflächlichen Lage von platten Zellen und das Stratum germinativum aus einer tiefen Lage von kubischen Zellen (BROMANN). Die Peridermzellen verhornen allmählich, und büßen damit ihre Teilungsfähigkeit ein; im 3. Monat wird die Epidermis dann 3schichtig und schließlich mehrschichtig. Keratohyalinkörner sind bereits im 5. Monat im Stratum intermedium, der Zwischenschicht, nachweisbar (HORSTMANN), worauf dann auch Eleidin im Stratum corneum auftritt.

Die Basalmembran, die das Epithel vom darunterliegenden Mesenchym absetzt, konnte HERTWIG als strukturlose zarte Grenzmembran schon im 1. Monat beobachten. Der Papillarkörper bildet sich erst am Ende des 3. Monats aus. Dabei dringt das Epithel von den Epidermisleisten aus papillenförmig gegen das Corium vor, während letzteres die Coriumpapillen zwischen die Epidermisleisten und -zapfen vorschiebt (BROMANN).

Die unterste Schicht der Epidermis, das Stratum basale (Rete Malpighi), besteht aus einer Lage regelmäßiger zylindrischer bis kubischer Zellen. Ausläufer des Protoplasmas dieser Zellen, die sog. Wurzelfüßchen, tauchen in die Basalmembran ein. Die Ausbildung dieser Wurzelfüßchen ist nach ODLAND von den an der Haut wirkenden Scherkräften abhängig; sie enthalten die HERXHEIMERschen Spiralen, das sind Tonofibrillenbündel, die sich in Richtung zur Oberfläche fortsetzen. Zu den extrazellulären Bindegewebsfibrillen haben sie keine Verbindung (HORSTMANN).

Die folgende Schicht, das Stratum spinosum oder die Stachelzellschicht, wird von mehreren Lagen spindelförmiger Zellen gebildet. Die Interzellularspalten sind besonders weit, daher erscheinen die Interzellularbrücken wie Stacheln an den Zellen.

Das geschichtete verhornte Plattenepithel hat als Oberflächenschutzorgan einen ständigen Verschleiß an Zellen. Der daraus sich ergebende Zellbedarf wird durch eine ständige Neubildung von Zellen aus den unteren Schichten des Epithels gedeckt, durch die sog. orthisch repetierende Regeneration (LETTERER).

Dieser Zellnachschub stammt sowohl aus dem Stratum basale, wie aus dem Stratum spinosum, die zusammen als Keimschicht, Stratum germinativum bezeichnet werden. Hier finden die Zellteilungen statt (THURINGER).

Die folgende Schicht, das Stratum granulosum, zeigt ähnliche Zellformen wie die Stachelzellschicht, sie ist jedoch dünner. Charakteristisch sind die basophilen Keratohyalinkörnchen, die nach HORSTMANN als feine Granula entstehen und sich dann zu lichtmikroskopisch erkennbarer Größe zusammenlagern.

Im Stratum lucidum einer dünnen, nicht immer ausgeprägten Schicht, finden sich kernlose Zellen. Die hohe Strukturdichte kommt durch die Acidophilie der Zelle zustande, weil das ganze Cytoplasma mit Eleidin durchtränkt ist (STÖHR). Letzteres bildet die Zwischenstufe vom Keratohyalin zum Keratin. Es ist eine ölige, lipoidähnliche Substanz. Das Keratohyalin nimmt zum Stratum corneum hin an Menge zu, und verschwindet plötzlich mit Eintritt ins Stratum corneum. Die ersten Körnchen sind schollen- bis nadelförmig und lagern sich den Tonofibrillen an (HORSTMANN und KNOOP). Mit dem "Sprung in die Verhornung" verschwinden alle Zelldifferenzierungen. Die verhornten Zellen sind mit fibrillären Material erfüllt (HORSTMANN).

Die oberste Schicht bildet das Stratum corneum. Es zeigt nach HORSTMANN und KNOOP topographisch Unterschiede im Hinblick auf die Schichtdicke der Hornlamellen, die nach außen den Schutz der Epidermis bilden. Das Zytoplasma ist zu einem feinen Maschenwerk vertrocknet, der ebenfalls eingetrocknete Kern hinterläßt eine Höhle (STÖHR). Der Wassergehalt des Plasmas sinkt von 70 % bis auf 10 % im Keratin (MIESCHER).

b) Die physiologische Einheit zwischen Corium und Plattenepithel

Da wir uns zunächst mit dem Plattenepithel befassen, muß berücksichtigt werden, daß es zusammen mit dem Corium eine organische Einheit bildet, und nicht isoliert betrachtet werden kann. Das Epithel besitzt keine eigenen Blutgefäße und ist in seinem Stoffwechsel auf das darunterliegende Bindegewebe, seine Blut- und Lymphgefäße angewiesen. Es läßt sich demnach auch nicht vorstellen, daß ein Wachstum bzw. eine krankhafte Proliferation des Epithels ohne die entsprechend vermehrte Durchblutung des Coriums möglich ist, dies in Form einer Hyperämie oder einer fibrovaskulären bzw. histiocytären Reaktion des Bindegewebes (GANS, LETTERER, GOTTRON, BÖHMIG, SCHWARZ).

Schon in der Embryonalentwicklung ist eine gegenseitige Beeinflußung der beiden Gewebearten zu erkennen (HERTWIG). Im allgemeinen wird auch in krankhaften Zuständen das Corium einen Einfluß auf das Epithel nehmen, denn "primäre Epithelwucherungen, denen eine Reaktion des Papillarkörpers d.h. des Coriums folgt, sind in der Dermatologie als gesicherte Erscheinungen selten". Wie NIKOLOWSKI weiterhin bemerkt, liegen sie vor, wenn ein direkter pathischer Reiz das Epithel trifft,

z.B. bei Pilzerkrankungen, wo bei der Trichophytie nur eine parakeratotische Veränderung der Epidermis zu beobachten ist. Auch bei Viruserkrankungen wie Molluscum contagiosum, Verrucae planae et vulgares, Condyloma acuminata erfolgen die epithelialen Veränderungen in erster Phase und die papillomatösen Reaktionen sind sekundärer Natur (NIKOLOWSKI).

Von hier aus betrachtet dürfte auch beim Cholesteatom das Corium, d.h. die "Perimatrix", von entscheidender Bedeutung für das Verhalten des Plattenepithels sein (ALBRECHT, LETTERER, SCHWARZ).

c) Histologie des Coriums

Das Corium als wesentlich mitbestimmend an den Reaktionen des Epithels besteht wie jedes Bindegewebe im Wesentlichen aus den Fibrozyten und der Interzellularsubstanz, die sich in kollagene wie elastische Fasern und eine amorphe Grundsubstanz gliedert. Letztere wird von den Fibroblasten, der Jugendform der Fibrozyten, gebildet. Über die kollagenen Fasern geht die Ansicht dahin, daß sie aus der Grundsubstanz durch eine physikalisch-chemische Zustandsänderung von dem Sol- in den Gelzustand entstehen (GANS, RÖSSLE, LETTERER).

Ein wichtiger Bestandteil der Grundsubstanz sind neben den Proteinen die Mukopolysaccharide, die ihr den viskösen Charakter verleihen und die Hyaluronsäure enthalten, welche die Bedingungen der Permeabilität im Bindegewebe kontrolliert. Die Hyaluronidase als depolymerisierendes Enzym (= spreading factor v. DURAN - REYNALS) erleichtert den Durchtritt von festen Partikelchen und flüssigen Stoffen durch das Gewebe, und reguliert somit den Wasser- und Stoffwechselaustausch im Bindegewebe (GANS).

Die kollagenen Fasern sind aus 0,2 - 0,5 µ starken Fibrillen aufgebaut. Sie bilden eine raumgitterartige Struktur. Bei ihrer Bildung aus der Grundsubstanz sind die Fibrozyten nicht beteiligt (DOLJANSKI, ROULET, RÖSSLE, NAGEOTTE).

Die Grenze vom Epithel zum Bindegewebe bildet die Basalmembran, bestehend aus einem dichten Filz von vorwiegend argyrophilen, retikulären Fibrillen der obersten Schicht des Coriums mit scharfer Grenze gegen das Epithel (BUCHER). Nach STÖHR sollen feinste Faserelemente des Bindegewebes zwischen die Basalzellen des Epithels vordringen, so daß eine feste Verbindung zwischen Epithel und Bindegewebe entsteht.

Die Basalmembran färbt sich mit der Leukofuchsinreaktion leuchtend rot. Daraus ist zu schließen, daß sie viele Polysaccharide enthalten muß. Da sie weder von ß-Amylase noch von Hyaluronidase angegriffen wird, kann sie kein Glykogen und keine Hyaluronsäure enthalten (GANS). Die Mc-Manus-Färbung zeigt die Basalmembran als dichtes, homogenes, dünnes, regelmäßig geformtes Band, das einer amorphen Substanz entspricht. Dies führte GANS zu der Annahme, daß die Polysaccharide ein integraler Teil der interfibrillären Grundsubstanz des Bindegewebes sind, die auch hier die Zwischenräume im fibrillären Netz der Basalmembran ausfüllt.

III. Die Wachstumsformen des geschichteten verhornten Plattenepithels

Am geschichteten verhornten Plattenepithel lassen sich verschiedene Wachstumsformen beobachten. Sie werden im Folgenden in Anlehnung an M. SCHWARZ mit römischen Zahlen bezeichnet (s. Abb. 1). Ein intraepitheliales Wachstum (I), vom Stratum basale zum Stratum corneum, entspricht dem ständigen Verbrauch der Hornzellen an der Oberfläche. Dabei bleibt das Gefüge des Gewebes unberührt. Die zwei weiteren Wachstumsformen betreffen das Flächenwachstum (II), das bei der Heilung eines Hautdefektes per secundam in Erscheinung tritt, und das papilläre oder Tiefenwachstum (III), wobei das Epithel fingerförmig in die Tiefe dringt. Die beiden letzteren Wachstumsarten sind eindeutig pathischer Natur, die repetierende Regeneration nimmt nur pathische Formen unter bestimmten Voraussetzungen an (z. B. Akanthose, Parakeratose u. a.), oder wirkt sich pathisch aus (z. B. bei der Perlgeschwulst). Im folgenden sollen diese 3 Wachstumsformen einzeln betrachtet werden, um sie mit der Entstehung des Cholesteatoms in Beziehung zu setzen.

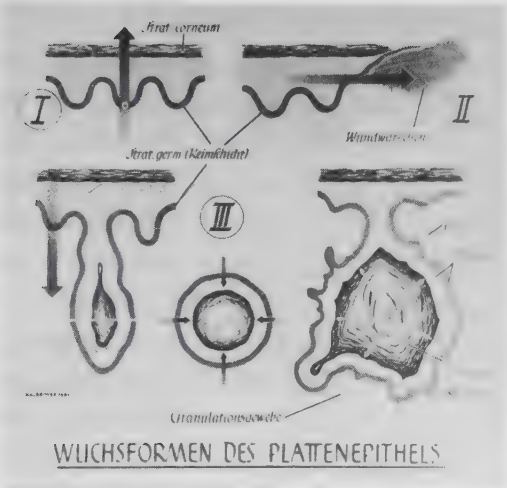

Abb. 1:

Wachstumsformen des geschichteten verhornten Plattenepithels, halbschematisch.

I. Orthisch, repetierende Regeneration (Wachstumsrichtung von der Tiefe zur Oberfläche).

II. Überhäutung eines Epidermisdefektes durch flächenhaftes, tapetenförmiges Wachstum.

III. Tiefenwachstum und Entwicklung einer Perlgeschwulst, ausgehend von einer gewucherten Epidermispapille. Zeigt ferner den typischen Aufbau eines Cholesteatoms bestehend aus der zentralen Perlgeschwulst und der umgebenden Cholesteatomhaut (Matrix und Perimatrix).

Nach M. SCHWARZ, Zschr. Laryng. Rhin. Otol. 41, 83 (1962)

a) Wachstumsform I: Die orthisch repetierende Regeneration

Zellvermehrung

Das geschichtete verhornte Plattenepithel der Haut befindet sich - wie erwähnt - nicht in einem stationären Zustand, wie es so erscheint; es steht vielmehr in einem dauerndem Wachstumsprozeß. Letzterer besteht in der ständigen Neubildung von Epithelzellen im Stratum germinativum, welche nach der Oberfläche hin wandern bzw. abgedrängt werden, dann verhornen und absterben, und schließlich abgestoßen werden. Es handelt sich also um einen dauernden Zellfluß nach außen (MASSHOFF). Das Stratum basale ist nicht allein für den Zellennachschub verantwortlich; es gilt heute allgemein anerkannt, daß auch im Stratum spinosum Mitosen vorkommen. Letztere finden sich in der Jugend etwa zu gleichen Teilen in der Basalschicht und in der Stachelzellschicht, im Alter verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der Basalschicht (2 : 1) (THURINGER und COOPER). THURINGER zeigte sogar an der Kopfhaut, daß die Mehrzahl der Mitosen im Stratum spinosum auftritt (88 %). Nach COWDRY und THOMPSON ist "die Zellteilung im Stratum spinosum mit der Vorstellung der Basalschicht als Generationsstätte des Epithels absolut zu vereinbaren, insofern als in der Histogenese das Epithel in einer Schicht einheitlich angelegt wird, und dann mehrere Zellagen bildet, indem es in der Fläche und in die Dicke wächst". Die basalen Zellen könnten als ungenügend differenzierte und besonders entwicklungsfähige Elemente angesehen werden, d.h. als Zellen mit embryonalen Potenzen (SCHAPER und COHEN). Dem hält STUDNICKA entgegen, daß sie doch keineswegs primitiv sind, da sie besondere intrazelluläre Strukturen zeigen.

Die Frage des physiologischen Zellnachschubes der Epidermis in quantitativer Hinsicht ist noch nicht geklärt, denn zwischen den Mitosen und dem Zellverlust an der Oberfläche besteht ein Mißverhältnis (MASSHOFF). Deshalb stellte ANDREW die These auf, wonach der Zellersatz zusätzlich durch Lymphozyten bewerkstelligt wird. Letztere, als außerordentlich potente Zellen, sollen sich dabei in Epithelzellen umwandeln. KATZBERG hält diese Annahme für unnötig, wenn man die Mitosefrequenz genau feststellt. Er greift dabei auf die Erfahrungen von THURINGER zurück, der die Notwendigkeit einer raschen Entnahme und Fixierung des lebensfrischen Materials forderte, da beim Absterben die Mitosen noch auslaufen, jedoch keine neuen beginnen. Außerdem wird neben der Mitose auch die amitotische Zellteilung erwogen (PATZELT), da verschiedentlich mehrkernige Zellen nachgewiesen werden konnten.

Berechnungen über die Mitosedauer, und die Lebensdauer der Zelle, wie HOFFMANN, THURINGER, KNOWLTON und WIDNER schreiben, seien insofern nicht generell gültig, als 1. die amitotische Teilung unberücksichtigt bleibt, 2. an verschiedenen Körpergebieten die Mitoserate verschieden groß und 3. der Bau der Epidermis und die Abschilferung regional verschieden ist. Immerhin geben sie doch eine Vorstellung über die Geschwindigkeit der Zellteilung. Nach MASSHOFF ist die Teilungsrate der Stachelzellen ca. dreimal größer als die der Basalzellen, die Dauer einer Mitose beträgt 36 - 26 Minuten.

Nach KRIEG braucht eine Zelle ca. einen Monat bis sie vom Stratum germinativum her an der Oberfläche erscheint. Auch BARG MANN gibt 30 Tage und VOLKMANN 32 Tage an. MASSHOFF berichtet von einer wesentlich längeren Zeit, nämlich 130 Tage a.

Verweildauer in der Basalschicht, 120 Tage in der Stachelzellschicht und 8 Tage im Stratum corneum.

Der Zellverlust an der Oberfläche beträgt nach HARMS 15 g pro Tag, nach MOLESCHOTT 14 g, nach FUNCKE nur 5 g täglich, was immerhin im Jahr eine Menge von 2 - 5 kg bedeutete (M. SCHWARZ).

Sehr zu beachten an dieser Stelle ist die Mitteilung von MASSHOFF, wonach unter pathologischen Bedingungen die Mitoserate unter Umständen recht groß ist. Man könne dann das Auftreten von mehrzelligen Kernen (amitotische Teilung) besonders in den oberen Lagen des Stratum spinosum beobachten.

Auch im Alter nimmt nach HORSTMANN die Mitoserate zu, trotzdem wird das Epithel dünner, da die Mitosefrequenz von der Abschilferungsquote überflügelt wird. Der Ort der Mitosen verschiebt sich nach THURINGER und COOPER mehr ins Stratum basale (2/3 der Zellteilungen). Die Altersatrophie beginnt mit dem 4. Lebensjahrzehnt: die Hornschicht verdichtet sich und die übrigen Schichten nehmen an Volumen ab. Im höheren Alter ist die Epidermis nur noch ein dünnes, gestrecktes Band: die Hornschicht ist nicht vermehrt, die Epithelzapfen geschwunden. Der Mitoseindex steigt bis auf das Doppelte an (KATZBERG), also nimmt die Lebensdauer der Zellen um mehr als die Hälfte ab.

Verhornung

Die Verhornung ist das Charakteristikum der äußeren Haut gegenüber den anderen Epithelien. UNNA sah in dem Sauerstoffmangel der oberen Epidermisschicht und der daraus folgenden

unvollständigen Verbrennung und Ansäuerung die primäre Ursache. Auch ROTHMANN und SCHAAF messen der Säuerung einen Einfluß auf die Verhornung zu. Obwohl die Epidermis ein saures pH hat, ist dies, ebenso wie der Sauerstoffmangel als Verhornungsursache unwahrscheinlich, da das saure Milieu von der Schweißproduktion abhängt. Das gleiche gilt für die Austrocknung oder eine Ernährungsstörung (MASSHOFF).

Die neueren histiochemischen Untersuchungen zeigen, daß hier keine regressiven Vorgänge vorliegen. Die Keratohyalinkörperchen enthalten RNS (LEUCHTENBERGER und LUND), die Zellkerne DNS in gleicher Menge wie das Stratum germinativum. Die Granula sind also keine Degenerationsprodukte, die aus ausgetretenen Nukleolen entstehen (STAM); der Gehalt an RNS spricht für cytoplasmatische Eiweißsynthese in Verbindung mit der Verhornung (GÖSSNER und ZANDER).

Auch SANDRITTER, STEIGLEDER, CASPERSSON schließen aus der Basophilie auf einen Ort von besonderer Eiweißsynthese. MOBERGER und DE wiesen dann nach, daß die Basophilie nicht durch RNS entsteht. Im Stratum lucidum findet neben der Verhornung auch ein Fettumbau statt, denn es zeigt sich eine starke Esterasetätigkeit (STEIGLEDER).

Die Bedeutung der Hyalinkörner ist letztlich noch unklar. Aber die Ansicht von STÜPEL und SZAKALL besteht allgemein, daß die Keratohyalinkörner für die Entstehung des differenzierten normalen abschuppbaren Horngewebes als wesentlicher Faktor in Frage komme. ROTHMANN setzt den Ausbildungsgrad der Keratohyalinkörner in Beziehung zur Qualität des Stratum corneums, da z. B. bei einer Fehlverhornung die Keratohyalinkörner sehr groß sind und bei der Parakeratose ganz fehlen.

Die UV-Mikrospektrographie ergab weitere Einzelheiten: SANDRITTER konnte eine hohe Konzentration von Eiweißkörpern vom gleichen Absorptionstypus in den obersten Schichten des verhornten Plattenepithels und dem Keratohyalingranula beobachten, woraus er schließt, daß das Keratin unter Mitwirkung von RNS gebildet wird. Die Wichtigkeit der RNS bei der Keratinproduktion wird besonders veranschaulicht beim nicht verhornenden Plattenepithel, das in den mittleren und obersten Schichten viel geringere Konzentration der Nukleinsäuren zeigt (SANDRITTER).

Die Verhornung ist nach MASSHOFF ein der Anabiose vergleichbarer Vorgang, da die Eiweißsynthese eine charakteristische Eigenschaft der lebenden Substanz ist. Die Verhornung bedeute eine synthetische Zelleistung, wobei ein spezifisch geformtes sekretartiges Produkt gebildet wird, was der Sekretion holokriner Drüsen entspricht. Dieses Produkt ist ein weiches Horn und wird nicht nach außen abgegeben, sondern bleibt in der Zelle, wahrscheinlich wird es an präformierte Strukturen (Tonofibrillen, Spongioplasma) angelagert und reichert sich an, wobei es zum Zelluntergang kommt.

Vollkommen ist die Keratinbildung allerdings auch noch nicht geklärt. STÜPEL und SZAKALL sehen eine Möglichkeit der Verhornung durch die Denaturierbarkeit des Eiweißes als gegeben. Letztere ist, nach ASTBURY und LOMAX ein Übergang aus dem nativen Zustand, in dem Peptidketten sphärisch gefaltet sind, in die entknäuelte Form. Sodann folge eine parallele Orientierung durch Dehnung und eine eigenartige Umgruppierung der Seitengruppen. Dabei nimmt die Löslichkeit ab. Nach MERCER liegen in den mittleren Zellagen der feuchten Epidermis die Eiweißmoleküle in globulärer Form vor während im Stratum spinosum die Entknäuelung stattfindet. Durch Endbindungen entstehe die fibrilläre Form der Proteine, dann folge die Bildung von Disulfidbrücken zwischen den Peptidketten.

SZAKALL sieht in den zerfallenden Kernen den Ursprungsort für freie Aminosäuren, die dann in dem sich bildenden Horngewebe fest verankert oder eingebaut werden. DERKSEN

und HERINGA, die die Tonofibrillen und die Fibrillen der Hornschicht als identisch erklären, und RUDALL, der Keratin in den feuchten Zellagen des Stratum germinativum direkt nachgewiesen hat, wenden sich gegen die Theorie der "Keratinogenen Zone"; die Keratinisierung würde dann also schon in der Keimschicht beginnen. Die zwei wesentlichen Vorgänge dabei sind einmal der Abbau des Zellkerns und die Beibehaltung der Keratinstruktur, zum andern ein enormer Wasserverlust (MIESCHER).

Chemisch gesehen ist das Keratin ein Skleroprotein, und enthält bis zu 17 % Cystin; außerdem die Hexonbasen Histidin, Arginin und Lysin. Da es in Wasser, verdünnten Säuren und Laugen unlöslich ist, zu dem resistent gegen Fermente wie Trypsin und Pepsin, ist das Keratin die ideale Schutzschicht des Körpers nach außen, denn sie läßt trotzdem einen gewissen notwendigen Stoffaustausch von Wasser und Gasen infolge ihrer Permeabilität in geringem Umfang zu (ROTHMANN und SCHAAF, EDLBACHER und LEUTHARDT).

Die Disulfid-Gruppen sind als Vorläufer des Keratins schon in den Tonofibrillen enthalten (van SCOTT und FLESCH); durch den Wasserverlust werden die Tonifibrillen zusammengelagert.

Die feste, zusammenhängende Schicht des Stratum lucidum am Übergang von den feuchten Schichten zu den trockenen bedeutet eine physiologische Barriere zwischen dem Körperinnern und der Außenwelt. Diese Schicht ist reich an stark reduzierenden, in höheren Lagen nicht mehr nachweisbaren Substanzen, den Sulfhydrilgruppen (LAPIERE, SZAKALL).

Das Stratum corneum als langsam devitalisierte Schicht wird nach MASSHOFF allmählich sequestiert, in einzelne Hornschüppchen abgestoßen, nicht stoßweise wie bei manchen Säugern. Die Keratinisierung bedeute die Ausdifferenzierung der Epithelzelle; sie könne nicht als Voraussetzung für den physiologischen Zellverlust angesehen werden, da auch das nichtverhornende geschichtete Plattenepithel Zellen verliere. So ist die Abschilferung in der Hauptsache von den im Epithel selbst gelegenen Faktoren abhängig, weniger von der Umwelt. Die Keratinisierung ist - wie schon betont - keine einfache Degeneration, sondern beruht auf anlagemäßig bedingten Entwicklungspotenzen der Epidermiszellen was auch LANGE, ALBRECHT u.a. erwähnen.

Im Alter nimmt nach JOSEPH, MOLIMARD und BOURLIÈRE die Keratinbildung ab. Dazu kommt eine gewisse Instabilität zwischen den einzelnen Zellgruppen, wodurch eine erhöhte Neigung der Altershaut zu Hypertrophie und Atrophie, Pigmentverschiebung und krebsiger Umwandlung entsteht.

Dynamik des Wachstums

Neben den strukturellen Veränderungen, nämlich der Verhornung, die die Epithelzelle in der Zeit ihrer Wanderung von der Keimschicht zur Oberfläche durchmacht, lassen sich auch spezielle, gestaltliche Veränderungen mit dem Endergebnis der Abplattung beobachten. Diese Wachstumsdynamik hat besonders H. KRIEG untersucht, daraus sei folgendes erwähnt. Wenn Bindegewebe- und Epitheloberfläche flach und parallel verlaufen, wandert jede in der Keimschicht gebildete Zelle passiv durch den Wachstumsdruck senkrecht zur Oberfläche, dabei plattet sie sich ab und verhornt, während sie mit der Nachbarzelle eine feste Verbindung eingeht, die keine seitliche Ablenkung mehr erlaubt. Die Zellen der Keimschicht sind in der Regel senkrecht zu ihrer Bindegewebsunterlage orientiert; dies ist ein Ausdruck der gegenseitigen Pressung. Wenn diese im Experiment aufgehoben wird, indem man einen Defekt setzt, weichen die Zellen in den Defekt aus, wo sie nicht mehr die typische Stauchung zeigen. Die Abflachung der Zellen in Richtung auf die Oberfläche zu ist umso stärker, je derber die Konsolidierung des Plasmas bei der Verhornung wird. Sie verlieren dabei ihre Elastizität und behalten die Form bei, die ihnen bei der Dehnung der Epidermis aufgezwungen wird (KRIEG).

Die Kruste der derben oberflächlichen Schichten übt einen Vertikaldruck auf die plastischen tieferen Schichten aus, dies durch den Widerstand, den sie den sich emporschiebenden tieferen Schichten bietet; er ist jedoch nur bei sehr starker Verhornung größer als der Turgordruck der hochvitalen Basalschicht (KRIEG).

Letzterer sieht in diesem Vertikaldruck die automatische Regelung der Epithelproliferation, in dem der Druck auf die Keimschicht die Proliferation hemmt. Auch SCHAPER und COHEN sowie WERNER, sind der Ansicht, daß der Druck innerhalb des Epithels auf die Proliferationskomponente hemmend wirkt, die als Embryonalzustand weiter besteht. KRIEG führt den Nachweis aus der Beobachtung, wonach die Abstoßung und Mazeration umso geringer ist, je stärker die Verhornung in Erscheinung tritt.

Bei Retentionszysten und Epithelperlen bestehe eine Ausnahme insofern, als es sich hierbei um einen exogenen Druck handle. Ein Beispiel dafür sei auch das Dickenwachstum des jugendlichen Plattenepithels und seiner Regeneration, das wegen des fehlenden Widerstandes einer Hornschicht ungehemmt vor sich gehe und eine auffallende Regellosigkeit zeige (BROMANN).

Die Frage, worüber sich MASSHOFF äußert, ob die Desquamation oder die Regeneration das Primäre sei, sei falsch gestellt. Seiner Auffassung nach sind Desquamation und Regeneration nicht voneinander abhängig, sie gehören wesensmäßig zusammen, und sind integrierend miteinander gekoppelt. Der Zellverband diene der Erhaltung eines strukturellen und funktionellen Gleichgewichtes des ganzen Organs der Haut.

Die interessanten Versuche von PINKUS über die kontrollierte Schädigung der Epidermis nach dem Abziehen aller Hornlagen zeigen, daß die Mitosen erst 36 Stunden später auftreten, während

zuerst eine Epithelverdickung durch intra- und extrazelluläre Ödeme entsteht. Dabei nimmt der Durchmesser der Basalzellen und ihrer Kerne zu, bis die Mitosen einsetzen. Schon nach 72 Stunden ist die Epidermis doppelt so dick wie normal. Auch bei dieser Schädigung, die eigentlich nur das Epithel betrifft, kann man eine geringe entzündliche Reaktion des Bindegewebes beobachten, ein Beweis für die enge Korrelation zwischen Epithel und Bindegewebe.

Bei einer Epidermis mit Bindegewebspapillen und glatter Epitheloberfläche sieht der Abschubweg der Zellen anders aus, wie KRIEG feststellte: Er verläuft in einer Kurve, die aus zwei Komponenten resultiert und zwar 1. der Abschubkomponente senkrecht zur bindegewebigen Unterlage und 2. der Komponente der Massenverschiebung zur freien Oberfläche hin. Die Kurve findet im mikroskopischen Bild Ausdruck in der Stellung der Kerne, und kann in der Wegkurve mit der Formel $y = \log x$ ausgedrückt werden.

Wenn die Oberfläche der Epidermis eingesenkt ist, also eine Kryptenbildung oder sogar ein solider Epithelzapfen vorliegt, ergeben sich für die Eliminierung der Hornlamellen neue Komplikationen. Solange die Verbindung zur Oberfläche hin erhalten ist, erfolgt ein kontinuierliches oder rhythmisches Hinausschieben der Zellen zur Oberfläche.

Über die Hornperlenbildung schreibt KRIEG: Soweit die Verbindung einer Papille des Plattenepithels zur Oberfläche dauernd oder zeitweilig unterbleibt, entstehen Retentionszonen und in deren Innerm Hornperlen. Wuchert das Epithel besonders tief in das Bindegewebe ein, so nimmt der Widerstand gegen den Zellabfluß zur freien Oberfläche hin entsprechend zu. Sobald daher die Intensität der Zellvermehrung in den Endabschnitten größer

wird als weiter oben in der "Halsregion" des Epithelzapfens, etwa infolge besserer Ernährungsverhältnisse vom Bindegewebe aus oder infolge geringeren Widerstandes in Form von aufgelokkertem Bindegewebe, so ergibt sich naturgemäß eine Stauung in der Tiefe (Abb. 1d). Ist die Abschnürung des Epithelzapfens nicht vollkommen, dann führt die Druckerhöhung in seinem Innern meist schließlich doch zu einer Massenverschiebung nach außen, wodurch sich die cystoide Bildung ihres Inhaltes entledigt. Die Hornperlen findet man daher nicht nur an ihrer Bildungsstätte, sondern auch in der passiven Wanderung zur Oberfläche begriffen. KRIEG weist darauf hin, daß dies besonders bei Plattenepitheliomen auffallend ist und dann auch - man könnte sagen physiologischerweise - an dem distalen Teil des Penis im fünften Embryonalmonat, wo die Epithelüberzüge der Vorhaut noch "verklebt" sind und eine Abstoßung nur am Orificium möglich wird.

Die dauernde Proliferation der Keimschicht schiebt die Zellen in das Zentrum des Epithelzapfens. Dort liegen dann die ältesten verhornten Zellen und deren Zerfallsprodukte. Durch den radialen Druck bildet sich eine Kugel aus, die Hornperle. Auf die Dauer führt bei einer vom Epidermisband abgeschlossenen Epithelzyste der steigende Druck und Widerstand zu einer Schädigung der Keimschicht und zur Verödung. Das weitere Schicksal ist entweder das Platzen der Zyste nach außen, die Resorption durch Phagocytose oder die Verkalkung (KRIEG).

Pathische Formen

Auch die orthisch repetierende Regeneration der Epidermis kann pathische Formen annehmen, wie im Folgenden erörtert werden soll. Hier muß zunächst die hypertrophe, die allgemein verdickte Epidermis genannt werden. Die Verdickung ihrer

ganzen Schicht wird dann stets vom Str. germinativum ausgehen, bei dem ein Reiz eine Steigerung der Zellaktivität bewirkt (STEIGLEDER). Dieser Reiz kann sowohl von außen als auch endogen erfolgen. Die Ursache können Traumata chemischer und physikalischer Natur sein, lokal oder intern applizierte Substanzen wie Stereoidhormone und Vitamin A, und schließlich Tumoren in der Kutis (STEIGLEDER).

UV-Bestrahlung zum Beispiel verursacht eine Verdickung der Epidermis, welche als Sonnenschutz wichtiger sein soll als die Melaninpigmentierung (MIESCHER). So stellte letzterer auch die allgemeine Behauptung auf: "Die verbreiterte Hornschicht ist eine Schutzfunktion gegen Traumen überhaupt". Denn in der verdickten Hornschicht findet sich nicht nur eine Zunahme von Keratin, sondern auch - und das wird als das Wesentliche angesehen - von anderen Substanzen wie Phosphatasen und Esterasen (SPIER und MARTIN, STEIGLEDER): Daraus ergebe sich ein erhöhter Widerstand gegen eindringende Substanzen (SCOTT und KALZ, MONASH). Nach SCHAAF und GROSS, BERRES, STEIGLEDER und SCHULTIS, HÖFS und TUNGER führen alle Substanzen, die nach klinischer Erfahrung schlecht vertragen werden, zu einer beträchtlichen Epithelverbreiterung.

Für die Cholesteatomentstehung dürfte dies von Bedeutung sein, denn die von DÖDERLEIN u.a. beobachtete Epithelverbreiterung und damit verbundene Papillenwucherung am Trommelfell bei einer Entzündung im Mittelohrbereich ließe sich somit als eine Reaktions- und Abwehrform des Plattenepithels erklären.

Eine besondere Form der verbreiterten Epidermis stellt die Akanthose dar, bei der die Epithelleisten gewuchert und die Stachelzellen vergrößert und vermehrt sind (STEIGLEDER). Die histochemische Untersuchung zeigt eine besondere Aktivität der Cytochromoxydase und verschiedener Dehydrogenasen, also ein Ausdruck von gesteigertem Sauerstoffverbrauch (STEIGLEDER, BRAUN-FALCO und RATHJENS, STÜTTGEN). Wahrscheinlich ist die Zellproliferation für den erhöhten Sauerstoffverbrauch verantwortlich (STEIGLEDER). Man findet, wie bei der entzündlich proliferierenden Epidermis einen hohen Glykogengehalt in den Epithelzapfen (BRADFIELD).

Dadurch, daß sich die Epidermis gleichsam wie eine Glocke über die verlängerte, oft geschlängelte Kapillare stülpt, wird die Kontaktfront zwischen Epithel und Kapillare verlängert (STEIGLEDER).

Dies ist insofern von Bedeutung, als nach WELS der Basalschicht eine Entgiftungsfunktion zukommt und die bei der Akanthose entsprechend verstärkt sein muß. So konnten HÖFS und TUNGER tatsächlich auch nachweisen, daß die Akanthose das Eindringen toxischer Substanzen erschwert. Diese Entgiftungsfunktion liegt nach WELS in der Reduktionsfähigkeit der Keimschicht begründet, und zwar durch die fixen Sulfhydrilgruppen, an denen die Haut besonders reich ist. Diese, für jede Zelle wichtige Sulfhydrilgruppe, wird durch Schwermetalle, Toxine, Alkaloide usw. verbraucht. Der Sulfhydrilreichtum macht die Haut also zu einem Entgiftungsorgan, wobei die Belichtung die Geschwindigkeit der Entgiftungsreaktion vervielfacht (WEIS).

Außerdem werden auch Wirkstoffe reduziert: Die proteolytischen Fermente werden aktiviert und aufgefrischt, Oestron wird durch das Licht zum wirksameren Oestradiol reduziert, und auch die oxydierte Ascorbinsäure wird zu der reduzierten Ascorbinsäure regeneriert, wobei das Vitamin C dann als Zwischenträgerstoff der Reduktionswirkung fungiert (WELS).

Zur Frage der Ursache der Akanthose schreibt STEIGLEDER: "Es kommt zu einer Akanthose, wenn die Proliferation der Stachelzellen durch einen metabolischen Prozeß veranlaßt wird und dazuhin ein Reiz die Epidermis trifft". Die Akanthose sei oft der Beginn von atrophischen Hautveränderungen und Tumoren der oberen Kutis.

Weitere Verhornungsanomalien bestehen in der Parakeratose und der Hyperkeratose. Die Parakeratose liegt in einer minderwertigen unvollkommenen Verhornung, also einer Unterfunktion der Epithelzelle. Die Kerne bleiben bis in die Hornschicht hinein erhal-

ten. Die Stachelzelle bildet kein Keratohyalin, verhornt also nicht. Die Ursache ist noch ungeklärt (STEIGLEDER).

Das Gegenstück bildet die Hyperkeratose. Dabei ist das Str. corneum stark verbreitert, eine qualitative Veränderung aber nicht zu beobachten. Die Ursache liegt wohl in einem Mißverhältnis von Zellproliferation und Desquamation. So entsteht zum Beispiel bei verminderter Sauerstoffzufuhr eine Hyperkeratose. BULLOUGH nimmt an, daß hierbei eine verminderte Desquamation wegen des Stillstandes der Mitosen erfolgt.

Am Beispiel dieser pathischen Verhornungsformen läßt sich erkennen, daß Bindegewebsreaktionen sich zweifellos auf das Epithel auswirken in der Form einer Dyskeratose d.h. einer Hypertrophie, Akanthose, Para- oder Hyperkeratose (LETTERER). Insbesondere bei der Akanthose zeigt sich, daß die Papillenwucherung auf der besonderen Reaktionslage des Bindegewebes beruht, so wie wir es auch beim Cholesteatom vorfinden.

b) Wachstumsart II: Das Flächenwachstum

Die eine Art des pathischen Wachstums vom Plattenepithel betrifft das flächenhafte, tapetenförmige, wie es bei der Überkleidung von Epidermisdefekten vor sich geht (Heilung per secundam intentionem). Schon HABERMANN und BETZOLD haben diese Wachstumsform als wesentliche Ursache der Cholesteatombildung erkannt, indem das Plattenepithel durch einen Trommelfelldefekt über die exulcerierte Schleimhaut wächst.

Grundgewebe

Plattenepithel wächst nur über eine geeignete Unterlage, die seine Ernährung sicherstellt. Daher ist die Voraussetzung für eine Defekt-

überkleidung mit Epithelien ein gesundes Granulationsgewebe.

Das Wesen der Granulationen besteht in der Neubildung eines defektfüllenden Bindegewebes. Das normale Bindegewebe der Wunde muß - wie MARCHAND es anschaulich beschreibt - vorübergehend in einen "embryonalen Zustand" überführt werden, d.h. die Fibrillen lösen sich auf, dafür tritt eine kolloide Lösung des Zellprotoplasmas als quellungsfähiges Gel auf; dazu kommt ein lebhafter Stoffwechsel.

Beim Aufbau der Granulationen wird, wie LETTERER darlegt, zuerst das Blutgefäßnetz als Versorgungsbasis aufgebaut. In das sog. Wundsekret hinein erfolgt die Proliferation von bindegewebigen Zellen und Fasern um die jungen kapillären Gefäßsprossen. Dieses lockere "Keimgewebe" verdichtet sich und stockt sich auf die gleiche Weise weiter auf. Dazu kommt noch eine Leukocyten- und Lymphocyteninfiltration, sodaß man nach LETTERER von einer Art Dreiteilung des Granulationsgewebes sprechen kann, wobei als oberste Lage die teils flüssig, teils fibrinös geronnene Wundexsudatschicht liegt. Eine Schicht tiefer finden sich die zahlreich ausgetretenen Leukocyten und proliferierten Makrophagen als Schutz über der tiefsten Schicht des neugebildeten jungen Bindegewebes, das dann nach der Epithelüberkleidung faserreicher und fester wird.

Auf diese Granulationen, die einen ganz bestimmten Quellungszustand haben müssen (LEXER), schiebt sich das Epithel.

Weitere Voraussetzungen für die Epithelneubildung, wie Entzündungsstillstand, ausreichende Durchblutung und der Umschlag des anfänglich sauren in ein alkalisches Wundmilieu müssen nach JORNS dabei erfüllt sein, da sich auf entzündlichen Granulationen, wegen der begleitenden Eiterbildung, kein Epithel halten kann. Dies läßt sich besonders bei Transplantationen ganz deutlich beobachten (MARCHAND). Eine allgemeine Anaemie, ebenso wie

Durchblutungsstörungen, verzögern die Wundheilung durch den relativen Sauerstoffmangel erheblich (HEGEMANN).

Die anfängliche Säuerung der Wunde durch die lokale Anhäufung von H_2CO_3 und anderen organischen Säuren bietet ein Optimum für katalytische Eiweißabbauvorgänge und macht die Kapillaren durchgängig. Weiterhin entwickeln sich örtliche Verschiebungen des Ionengleichgewichtes, eine Zunahme des Wassergehaltes sowie eine Hyperthermie (HEGEMANN).

Epithelausbreitung

Formalgenetisch wird die fehlende Epithelschicht von den Wundrändern her gebildet, die Regeneration aber geht auch vom Epithel der noch erhaltenen Haarbälge und Hautanhangsdrüsen aus. Zunächst ist nach LAUCHE und HARTWELL nicht die Zellteilung durch Mitose das Charakteristische, sondern die Ausbreitung, bzw. das Einwandern der Epithelzellen vom Rande des Defektes her.

OPPELs Versuche am Explantat wie die von LAUCHE (an Ratten) zeigen, daß eine Vermehrung der Mitosen erst 2 Tage nach der Verletzung bzw. der Explantation eintritt. Die Mitosen sind auch nicht direkt an der Wunde, sondern etwa 10 - 20 Zellbreiten vom Wundrand entfernt zu suchen (LAUCHE).

Während nach BARFURTH, PETERS und KLEBS eine rein passive Verschiebung der Zellen vom Defektrand aus eintritt, erkannte OPPEL das Vordringen als eine aktive Epithelbewegung. Nach der Vorstellung von H. KRIEG ist die passive Verschiebung zu Beginn zweifellos vorhanden und zwar in Form eines Ausweichens der Zellen vor dem Druck, der in der Epidermis selbst herrscht und durch Teilungskräfte entsteht. Aber auch KRIEG konnte durch Untersuchungen an Triton und Salamandra beobachten, daß ein aktives Wandern der Epithelzellen vorkommt. Nach OPPEL ist diese Bewegung der Zellen keine amöboide, wie MARCHAND, BILLROTH,

HEIBERG u.a. es vermuteten, sondern eine Massenumlagerung im Innern der Zellen unter Formveränderung der Epithelzelle, verbunden mit einer Änderung der Oberflächenspannung. Eine Messung der Geschwindigkeit der Zellbewegung zeigte, daß sie mit durchschnittlich 0,5 mm/Std. wesentlich langsamer ist als die amöboide, die 150 - 5 mm/Std. beträgt (OPPEL).

Auch WERNER hatte schon 1902 die Beobachtung gemacht, daß sich die Epithelien innig an ihre Unterlage anschmiegen und einen Wechsel in der Konfiguration zeigen, was er als ein aktives Sichweiterschieben des Zelleibes deutet.

Die Bewegung erfolgt nach OPPEL einmal auf Reize von der Wundfläche aus, zum andern durch den einseitigen Druck aus der Epithelschicht am Wundrand. Die vermehrten Mitosen sollen eine Folge der Epithelbewegung sein. Nach GODLEWSKI ist es die ungehinderte Zunahme der Plasmamasse, aus der sich eine Kern-Plasma-Spannung, d.h. eine Änderung der Kern-Plasma-Relation ergibt, die zwangsläufig zu Zellteilungen führe.

Die neuen Epithelzellen bilden sich nach WERNER in den mittleren Epithelschichten. Die Basalzellen, denen die Funktion der Verankerung mit dem Bindegewebe zufällt, seien zu sehr fixiert; sie zeigten keine Bewegung und man könne nur ein Umkippen zum Defekt hin beobachten. Die Epithelzunge schiebe sich keilförmig über die Granulationen. Dabei sind nur die vordersten Reihen einschichtig und bestehen aus flachen, platten Zellen.

Da die Epithelzellen direkt auf dem Bindegewebe langsamer wie über andern Epithelzellen wandern, erfolgt nach OPPEL ein ständiges Überholen. Dabei bleibt der flächenhafte Zusammenhang der Epithelzellen gewahrt. Daß die Zellen auch auf bindegewebigem Untergrund wandern, konnte Letzterer in einem Versuch an der Trachealschleimhaut beweisen.

Von Interesse ist eine weitere Beobachtung von OPPEL, wonach isoliert lebende Epithelzellen eine Kugelgestalt annehmen, sich jedoch ausbreiten, sobald sie auf bindegewebiges Parenchym gebracht werden; sie sind "desmophil". Die Epithelzellen, die mit dem Wundboden in Berührung kommen, schmiegen sich nur an, ohne zunächst eine sichtbare Verbindung einzugehen (WERNER).

Das sich auf den Defekt schiebende Epithelgewebe erscheint zunächst als regellose Häufung unregelmäßig geformter Zellen, da die typische Stauchung in der basalen Schicht und die verhornte Oberfläche fehlt (KRIEG). Dies ist auch mit der Beobachtung WERNERs zu vereinbaren, wonach in der in den Schorf vordringenden Epithelzunge insofern eine Ausrichtung der Epithelzellen festzustellen ist, als in den oberen Schichten die Zellen platt und parallel zur Oberfläche, in den unteren Lagen schräg zum Corium liegen. Hier werde durch den Schorf zweifellos ein gewisser Widerstand und Druck auf das Epithel ausgeübt. Zudem könne diese Zellorientierung als Ausdruck dafür gewertet werden, daß der Zellfluß aus den und in den mittleren Epithelschichten erfolgt.

Makroskopisch kann man nach HEGEMANN das Auswachsen der Epithelzellen auch an dem dünnen, bläulichen Saum gut erkennen, der durch die Ausbreitung des THIERSCH-Läppchens auf den Granulationsflächen entsteht.

Bei Schleimhautdefekten tritt eine analoge Epithelwanderung in Erscheinung. So berichtet CHIAKULAS, daß beim chronischen Magenulcus ein Teil der Wundfläche auch ohne Neubildung von Epithelzellen, nämlich durch ein Hinüberfließen der sich abflachenden Epithelien des Wundrandes, epithelisiert wird. Er beobachtete sogar oft ein Überfließen der Epithelien auf nekrotischen Geschwürsgrund, von dem sicher keine Epithelneubildung an der Oberfläche ausgeht.

Auch die physiologische Regeneration des Darmepithels geschieht nach MASSHOFF durch eine flächenhafte Verschiebung: Die Zellneubildung des einreihigen hochprismatischen Epithels findet in den Krypten statt. Die Zellen wandern in Richtung auf das Darmlumen, da sie auf den Zottenspitzen am stärksten abgenützt werden. Daraus erfolgt eine horizontale Zellbewegung; die wohl nicht als eine Verschiebung des ganzen Epithelverbandes sondern als plastische Verformung der einzelnen Zellen zu denken sei, zumal sich auch Mitosen an den Seitenwänden der Zotten finden. Diese Horizontalverschiebung ist erforderlich, da es sich im Magen-Darm-Trakt um umschriebene Verschleißbezirke handelt und nicht um einen diskontinuierlichen flächenhaften wie an der Haut (MASSHOFF).

Ausdifferenzierung

Das epitheliale auskeimende Gewebe tritt an Wundrändern durchaus nicht überall gleichmäßig oder gleichzeitig auf. Es wächst nach JORNS mitunter nur an einer umschriebenen Stelle zungenförmig vor. Die Orte stärkerer Epithelneubildung wechseln zudem, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der jeweiligen Beschaffenheit der Wundgranulationen. Das neugebildete Häutchen schiebt sich auch vom Wundrand aus zuerst nur eine gewisse Streckeweit vor, gewöhnlich 5 - 8 mm. Während dann das weitere Auswachsen stillsteht, stelle sich in einer 2. Phase eine Zunahme der Schichtdicke ein. Dabei wird das auskeimende Gewebe durch Ausdifferenzierung und Wachstum, seiner Herkunft gemäß, in Epithel umgestaltet, wobei Gegenseitigkeitsbeziehungen zwischen dem neugebildeten "Keimgewebe" und den Granulationen eine Rolle spielen dürften.

Diese schubweise verlaufende Epithelisierung, welche den beiden Grundvorgängen der Regeneration - dem der Blastembildung und dem des Wachstums und der Differenzierung - entspricht, und für

die in der experimentellen Forschung auch getrennte Induktionsstoffe einerseits, und Differenzierungs- und Wuchsstoffe andererseits in Anspruch genommen werden (KERSTEN), ist nach den operationsmikroskopischen Befunden die Regel. Ein anscheinend unaufhaltsames Weiterwachsen der neuen Epithellagen mit zunehmender Verdickung der dem Wundrand näher gelegenen Teile stelle die Ausnahme dar (JORNS).

Nach dem 4. Tage richten sich die Epithelzellen allmählich wieder aus, d.h. die untersten Zellen stellen sich vom Wundrand ausgehend senkrecht zur Basis auf, die oberen Schichten bleiben parallel zur Oberfläche gelagert. Nach 5 bis 6 Tagen sind die obersten Lagen verhornt. Sie bilden nun eine feste Hornschicht (WERNER).

Das inzwischen mehrschichtig gewordene Epithel übt einen gestaltenden Einfluß auf die von ihm nun überwachsene Granulationsfläche aus. Letztere erscheint gegenüber den nicht überhäuteten Granulationen wie eingeebnet und in die Einheit Epithel-Mesenchym einbezogen. Das ist nach Meinung JORNS auch die Voraussetzung dafür, daß sich in der obersten Lage des Granulationsgewebes, als Übergang zur Narbenbildung, kollagene Fasern ausbilden.

Die Verbindung zwischen Epithel und Bindegewebe, die zunächst in dem einfachen Aneinanderschmiegen der Zellen zu bestehen scheint, wird schon nach 24 Stunden durch eine feine Faserung eingeleitet, jedoch führt dies erst nach einigen Tagen zu einer annähernd normal ausgebildeten Grenzmembran (WERNER). Auch BARDELEBEN beobachtete, daß die Basalmembran zunächst noch nicht voll ausgebildet wird.

Das Epithel sammelt sich in den Unebenheiten und Einbuchtungen der Wundfläche an. Es wächst dann nach WERNER zwischen den Gefäßschlingen der Granulationen zapfenförmig in die Tiefe, aber stets nur in aufgelockerte oder von Fibrin durchsetzte Bindegewebsbezirke. Nur selten werde das Bindegewebe auseinandergedrängt (expansives Wachstum).

Durch die gegenseitige Durchdringung der Epidermis und des Coriums entstehen im Grenzbezirk papilläre und reteleistenähnliche Gebilde, doch konnte WERNER bei der Wundheilung nie eine nur annähernd vollständige Regelmäßigkeit wie bei der normalen Haut beobachten. Die Epidermis verdickt sich schließlich auch nach der Beendigung des epithelialen Überzuges und erreicht das 2 - 3fache der normalen Dicke; dabei sind sowohl die Zellen größer, als auch die Zellagen vermehrt. Später erfolgt dann wieder eine Volumabnahme.

Wundheilung unter dem Schorf

Das überhäutete Epithel wächst nach WERNER nicht nur unmittelbar über das Bindegewebe hinweg, sondern auch, wenn sich ein Schorf gebildet hat, mitten durch Blutkoagel und Fibringerinnsel. Die Kerne der Epidermiszellen schieben sich vom oberen Rand der Haut, von hellem Protoplasma umgeben ohne Andeutung der Zellgrenzen in die Schorfmasse hinein. Die Stachelzellen strecken sich in Richtung auf den Defekt hin, mitunter ragt auch schon ein freier Zapfen in den Schorf hinein, und biegt sich, das Stratum cylindricum umgreifend, der bindegewebigen Unterlage zu. Das Epithel durchschneidet die immer dichter werdenden zelligen Verbindungen zwischen dem Corium und dem Schorf, und hebt letzteren samt seinem Demarkationswall empor.

Somit wachsen die sich heranbildenden Epithelzellen unter dem Schorf hindurch. Sie zeigen stereotrope Reaktionen auf vorhandene Leitstrukturen und Oberflächen: Auch unter dem Schorf schiebt sich das Epithel genau der Wundmitte zu (HEGEMANN). Erst mit den allmählich sich bildenden Hornlamellen wird der Schorf abgestoßen (GAZA).

Transplantationen

Genauso wie am Rande einer frisch granulierenden Wunde konnte JORNS die Epithelisierungsvorgänge auch an REVERDIN- und THIERSCH-Läppchen beobachten: es findet sich dieselbe ungleichmäßige Entwicklung des epithelialen Keimgewebes, bald an dieser, bald an jener Stelle stärker hervortretend bei einer zunächst örtlich begrenzten Entfaltung. Das Weiterwachstum erfolgt durch Verdickung und Bestockung.

Bei alten Geschwürsflächen mit einer am Rand ausgebliebenen Epithelregeneration konnte festgestellt werden, daß nach der Transplantation schließlich vom alten Wundrande her eine Überhäutung erfolgt, selbst wenn die Läppchen nicht anheilen und zugrunde gehen. Dies dürfte auf die Wachstumsreize zurückzuführen sein, die von den Transplantaten ausgehen - auch vom körperfremden. Es handelt sich dabei um die schon lange bekannte wechselseitige biologische Wirkung zwischen Transplantat und Implantationsort (JORNS).

Wichtig für die Anheilung ist die Verklebung eines Transplantates mit Fibrin; weiterhin - wie bei der Wundheilung - die Entzündungserscheinungen: eine stärkere Füllung der Gefäße, Leukocyteninfiltrationen und regenerative Wucherung der Bindegewebs- und Gefäßzellen. REHN unterscheidet bei diesem "Anwachsen" des Transplantates 2 Phasen: Einmal die Entdifferenzierung des hochentwickelten Gewebes zu kern- und gefäßreichem "jungem" Bindegewebe durch Schwund der spezifischen und gewebscharakteristischen Bauelemente aus dem Transplantat, und die 2. Phase der Neudifferenzierung des Bindegewebes.

Nach 2 Tagen zeigen sich, wie ENDERLEN beobachtete, Gefäßsprossen, die vom Wundboden in die Läppchen einwachsen. ZETKIN und KUHTZ berichten von Untersuchungen bei der REVERDIN-Plastik, wobei zuerst die Arteriolen einsprossen. Dadurch entsteht

eine Sekretstauung, die sich in einer blauen, lividen Färbung äußert.

Es läßt sich verstehen, daß die Vaskularisierung, d.h. das Überwachsen der Arteriolen ins Transplantat, nur bei ganz frischen, gesunden Granulationen stattfinden kann. Jede Eiterungen oder Nekrosen stören den Prozeß bzw. machen ihn unmöglich.

Frühestens nach 3 Tagen wird die Oberfläche des Läppchens abgestoßen. Auf den Granulationen liegt jetzt eine zarte, durchsichtig-bläuliche Epithelschicht (LEXER).

Resultat

Die Regeneration des Epithels geht zunächst vor sich, ohne daß sich Papillen bilden. Das Epithel der sekundären Wundheilung ist in zahlreichen Fällen gegenüber dem normalen Plattenepithel nicht vollwertig. Tiefergreifende Gewebsverluste, sobald sie mit der Zerstörung der Basalmembran einhergehen, lassen eine völlige Wiederherstellung nicht zu. Weder der Papillarkörper noch die Hautanhangsgebilde entstehen neu. Das Epithelregenerat stellt ein verdünntes Epithelband dar, das auf der bindegewebigen Grundlage aufgespannt liegt (LETTERER, LEXER).

Wachstumsreize

Nach GAZA sind die Epithelien der Haut, Schleimhäute und der Drüsen in den Keimschichten von vorneherein in jugendlichem, wachstumsbereiten Zustand. Sie wuchern über eine geeignete Unterlage sofort hinweg.

Ein Zellverlust ruft einen Wachstumsreiz hervor, dessen Natur und Wirkungsweise noch weitgehend unbekannt sind. Eventuell kommt, wie KRIEG meint, die erhöhte Zellproliferation direkt durch Aufhebung des Druckes am Defektrand zustande. GODLEWSKI wie OPPEL sehen in der Steigerung der Mitosen die Folge der Epi-

thelbewegung insofern, als das Auswandern der Epithelzellen über den Defekt einem gesteigerten Zellverbrauch gleichkommt. Da der intraepitheliale Druck wegfällt, führt dies zu ungehinderter Zunahme der Plasmamasse, die ihrerseits wieder zu Mitosen anregt.

Nach LETTERER werden aus den verletzten Zellen gewisse Stoffe, sog. Nekrohormone frei, die allerdings bis jetzt nur bei Pflanzen nachgewiesen werden konnten. Doch wirken auch beim Menschen Autolysate von verletzten Geweben in spezifischer Weise wachstumsanregend (v. GAZA). Die Autolyse wird durch die venöse Stauung im Wundgebiet und durch die damit verbundene Ansäuerung eingeleitet; die Anhäufung von CO_2 begünstigt die Nekrobiose (BLOCK).

Nicht ohne Bedeutung als Wachstumsreiz dürfte die Granulationsfläche selbst sein, sie wirkt mit ihrer starken Durchblutung und ihren guten Ernährungsverhältnissen nach allgemeiner Ansicht stark anregend. So kann unter Umständen an den intakt gebliebenen Randzonen des Verlustherdes eine Verdickung der Epithellagen beobachtet werden (LETTERER). Auch die Transplantate wirken - wie gesagt - wachstumsanregend auf das Randepithel, entweder direkt durch Nekrohormone, oder möglicherweise sekundär durch eine stärkere Granulationsbildung, dem Ausdruck der Bindegewebsreaktion (HENSCHEN, LOEFFLER).

c) Wachstumsform III: Das papilläre Wachstum

Das papilläre Wachstum ist in seinen kausalen Faktoren noch weitgehend unbekannt. Aus ihm erfolgt die typische Entwicklung der Perlgeschwulst durch die Verlagerung von Plattenepithel in

die Tiefe. Auf solche Weise wird die Eliminierung der Hornlamellen verhindert, sie bleiben am Ort ihrer Entstehung liegen (KRIEG) (vergl. S. 18).

Ein gleiches Verhalten findet sich bei einer ganzen Reihe von Hautkrankheiten, soweit sie mit einer pathischen Papillenwucherung einhergehen. Darüber ist folgendes zu erwähnen:

Das Tricho-Epitheliom bildet in den tief ins Bindegewebe eingelagerten Epithelsträngen Hornkugeln oder Cysten aus, dies von verschiedener Größe. Sie sind, der Dyskeratose entsprechend, nicht ausschließlich mit Hornlamellen, sondern auch mit Hyalin und fettartigen Stoffen angefüllt. Die Papillomatosis cutis carcinoides GOTTRON zeigt fingerförmig ausgeprägte Hyperkeratosen, die Keratoakanthosis einen mit parakeratotischen Hornmassen ausgefüllten Krater (GOTTRON, NÖDL); beim Stachelzellkrebs ist eine Bildung von Hyalin- und Hornperlen zu sehen. Auch die Verruca senilis läßt in den Epithelsträngen, die in das Corium vordringen, Hornperlen erkennen, ebenso wie das Myoblastenmyom (RATZENHOFER). Beim Pseudorezidiv nach CHAOULscher Bestrahlung von Carcinomen fand KNIERER im Randbezirk Epithelhyperplasien, die sich unregelmäßig verzweigt in die Cutis erstrecken und mit parakeratotischen Hornmassen angefüllt sind.

Die wirkliche Ursache, warum das Epithel plötzlich in die Tiefe wuchert, ist nicht bekannt; es lassen sich jedoch verschiedene Reaktions- und Erscheinungsformen erkennen, die einen Hinweis auf die Pathogenese geben.

Im wesentlichen handelt es sich um folgende Erscheinungen: eine entzündliche Bindegewebsreaktion, Anomalien der Verhornung, die meist auf eine abnorme Stoffwechsellage schließen lassen, und die Veränderung der Struktur an der Grenze vom Epithel- zum Bindegewebe.

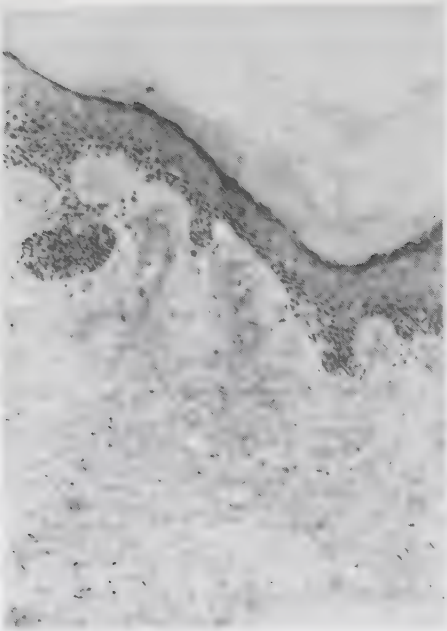

Abb.

Kraurosis penis. Ausknospungen des Epithelbandes zwängen sich durch die Lücken in der Basalmembran. Zunahme der Kerndichte in den basalen Zellagen. Entzündliche Infiltration des Bindegewebes mit Homogenisierung.

Nach FISCHER und NIKOLOWSKI, Arch. klin. exp. Derm. 205, 605, (1958)

Verhalten des Bindegewebes

Bei den meisten Hautkrankheiten weist das Corium, soweit eine papilläre Wucherung des Epithels vorliegt, eine entzündliche Reaktionslage auf, im allgemeinen eine fibrovasculäre bzw. histiocytäre. Das Bindegewebe ist ödematös aufgelockert, die Kapillaren sind vermehrt und erweitert; außerdem liegt ein zelliges Infiltrat vor, bestehend aus Lymphocyten, Makrophagen und auch Leukocyten.

Bei der Papillomatosis cutis carcinoides findet sich nach GOTTRON in dem reichlich vascularisierten Bindegewebe des Coriums ein ausgeprägtes Ödem mit Rundzellen und Leukocyteninfiltration. Der Stachelzellkrebs zeigt gleichfalls Entzündungserscheinungen mit Ödemen und lymphocytärer wie plasmazellulärer Infiltration und einer Gefäßerweiterung. Bei weiteren typischen papillär wuchernden Hauterkrankungen wie der Akanthosis, dem Keratoakanthom, dem Pseudorezidiv nach Chaoulscher Röntgenbestrahlung (NÖDL), der Kraurosis penis (FISCHER, NIKOLOWSKI) und auch beim Basaliom finden sich die gleichen Erscheinungen, teilweise mit verschiedenen Abarten, z.B. der mehr oder weniger starken Neubildung von Kapillaren oder einer Homogenisierung des Bindegewebes beim Basaliomrezidiv am Narbenrand.

Die fibrovasculäre bzw. histiocytäre Reaktion ist nach LETTERER in der gleichen Form bei den Granulationspolypen und in den Wundwärzchen anzutreffen, wie sie bei der Heilung von Epidermisdefekten entstehen. Wie WERNER berichtete, läßt sich auch dort häufig ein Tiefenwachstum finden.

Ohne Zweifel liegt bei der Papillenwucherung das gleiche reaktive Geschehen im Bindegewebe vor, genauso wie bei der Wundheilung. Damit ist nicht entschieden, ob die entzündliche Reaktion primär ist, oder die Wucherung des Plattenepithels vorausgeht. Diese Frage läßt sich im Hinblick auf die bereits genannte Abhängigkeit des Plattenepithels in seinem pathischen Wachstum vom Corium insofern entscheiden, als die bindegewebige Reaktion der Epithelwucherung vorausgehen muß, was bei der Defektüberkleidung durch Epithelien ohne Zweifel zutrifft. Die abnormen Durchblutungs- und Stoffwechselverhältnisse im Bindegewebe, wie sie nicht nur endogen (neurohumoral), sondern auch exogen, d.h. durch mechanische, physikalische oder chemische Einflüsse bedingt sein können, müßten sich erwartungsgemäß auf das Epithelwachstum auswirken, einmal die Schichten betreffend - in Form einer Dyskeratose - , zum andern in einem abnormen Tiefenwachstum.

Verhornungsanomalien

Eine pathische Verhornung ist in den meisten Fällen vorhanden. So findet sich beim Tricho-Epitheliom eine weitgehende Verminderung der Stachelzellen (NIKOLOWSKI), beim Akanthom dagegen eine Vermehrung (MASSHOFF) und bei der Papillomatosis cutis carcinoides ein fleckenweise verbreitertes Str. granulosum, wogegen das Str. lucidum vollkommen fehlt (NIKOLOWSKI), also liegt sowohl eine ortho- wie auch eine parakeratotische Verhornung vor. Das Keratoakanthom zeigt eine Parakeratose mit Epithelhyperplasie (STEIGLEDER).

Wie wir gesehen haben, sind diese pathischen Verhornungsformen als Ausdruck einer abnormen Stoffwechsellage auf Grund besonderer Durchblutungsverhältnisse im Corium zu werten, wie sie bei Entzündungen und atrophischen Vorgängen vorkommen. Wie es im Einzelnen zu den pathischen Verhornungsformen kommt, ist noch ungeklärt; doch dürfte die Bindegewebsveränderung eine wesentliche Rolle spielen, wie ihr Auftreten bei den Hautkrankheiten es vermuten läßt (W. GAHLEN).

Verhalten der Basalmembran

Über die Veränderungen, die sich bei Hautkrankheiten an der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe finden, sind die Beobachtungen der Autoren nicht einheitlich. Während NIKOLOWSKI beim Tricho-Epitheliom eine unbedingt scharfe Begrenzung der wuchernden Epithelbalken und -cysten mit palisadenförmig geordneten Zellen findet, erkennt GANS keine Basalmembran; WOLTERS bemerkt dazu: falls eine solche beobachtet wurde (von BROOKE, JARISCH, CHRISTIAN), müsse es sich um verdichtetes, verdrängtes Bindegewebe handeln. Bei der Kraurosis penis ist die Basalmembran häufig durchbrochen, durch die Lücken zwän-

lbandes (Abb. 2)(FISCHER und

NIKOLOWSKI)! STEIGLEDER fand auch beim Keratoakanthom eine aufgelockerte Basalmembran. Während nach NÖDL beim Pseudorezidiv nach CHAOULscher Röntgenbestrahlung die Abgrenzung zwischen Epithel und Bindegewebe nicht überall scharf ist und die Basalzellen keine Palisadenstellung aufweisen, tritt die Grenzmembran bei der Papillomatosis cutis carcinoides in der Regel sehr deutlich hervor. An der Basis der Papillen kann man jedoch gelegentlich eine Aufsplitterung in kleine Zapfen wahrnehmen.

Beim Stachelzellkrebs dringt das Epithel mit Fortsätzen in die Saftspalten des Bindegewebes ein (BECK und KROMPECHER), dies ist nur nach einer Auflösung der Basalmembran möglich.

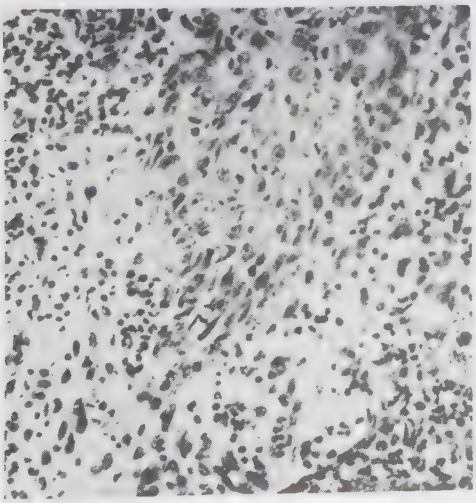

Abb. 3:

Keratoakanthom. Pathisches Wachstum der Basalzellen einer Epidermispapille. Keine Basalmembran. Histiozytärer Aufbau des umgebenden Coriums.

Nach M. SCHWARZ, Zschr. Laryng. Rhin. Otolog. 41, 134 (1962) (Präp. der Univ.-Hautklinik Tübingen Nr. 11458).

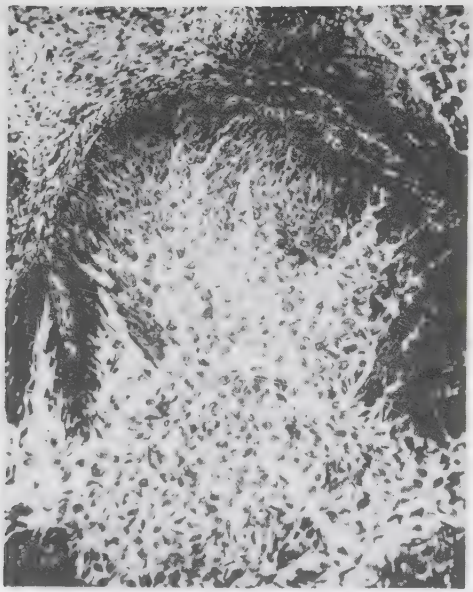

Abb. 4:

Papillomatosis cutis carcinoides GOTTRON.
Starke Diskunktion der sich in die Kutis einsenkenden Epithelverbände.

Nach GOTTRON und NIKOLOWSKI, in Dermat. und Venerologie, Bd. IV, S. 295.

Hierfür besteht eine umso größere Wahrscheinlichkeit, als die Faserelemente des Bindegewebes, und somit auch das Fibrillennetz der Basalmembran, beim Stachelzellkrebs der entzündlichen Einschmelzung und Vergallertung anheimfallen.

STEIGLEDER bemerkt hierzu: "Verständlicherweise ist bei den nicht infiltrierend wachsenden Tumoren die Basalmembran mit den verschiedenen Methoden gut darstellbar, während sie bei den andern fehlt!"

Wucherung der Basalzellen

Die genannten Beobachtungen führen uns zu der Fragestellung, wie das pathische Wachstum der Epidermispapillen vor sich geht. Es handelt sich hierbei zweifellos nicht nur um eine einfache Verdickung an der Spitze der Epithelpapillen durch eine Zellvermehrung im Str. germinativum, es liegt, wie klar nachzuweisen ist, eine aktive Sprossung der Basalzellen vor (GANS, GOTTRON, M. SCHWARZ). Treten papillenförmige Wucherungen, als Nebenerscheinungen bei der Wundheilung und Defektüberkleidung auf, so sind diese Zapfen oft gabelförmig gespalten und weisen seitliche Fortsätze auf (WERNER, ZERONI). In gleicher Weise wuchern - wie STEIGLEDER zeigte - bei der Papillomatosis cutis carcinoides (GOTTRON) und der Keratoakanthose die Zellen des Str. germinativum spindelförmig in das Corium, sowohl in Form einer Epithelzunge, als auch in breiterer Front. Die Basalzellen zwängen sich dabei zwischen die Bindegewebselemente, die aufgelöst oder abgedrängt werden, was u.U. ein Ausdruck des intraepithelialen Wachstumsdruckes ist. Die Abdrängungserscheinung geht aus einer Faserverdichtung an der Papillenspitze hervor, wie dies auch bei der Entwicklung der Drüsen- und Haaranlagen zu beobachten ist (KRIEG).

Von Bedeutung ist dabei zweifellos die Konsistenz des Bindegewebes, da in aufgelockertes Bindegewebe das Epithel wesentlich leichter einzudringen vermag. Das läßt sich an den Granulationen bei der Wundheilung (WERNER) und beim entzündlich ödematös aufgelockerten Bindegewebe erkennen, wie an der hypertrophen Mittelohrschleimhaut bei der Cholesteatombildung (ALBRECHT, MEYER, SCHWARZ u.a.). Sehr anschaulich zeigt die Entwicklung der Schweißdrüsen die Abhängigkeit von den Strukturen, auf die der Epithelsproß trifft. An den Stellen, wo straffe Bindegewebsfasern vorliegen, biegt er hakenförmig um (FLEISCHHAUER und HORSTMANN).

Somit läßt sich auch vorstellen, daß das Epithel nicht durch die Schranke des Faserfilzes einer vollständigen, gut ausgebildeten Basalmembran wuchern kann. Nur eine Einschmelzung oder wenigstens Auflockerung erlaubt ein pathisches Tiefenwachstum.

Die Auflösung der Basalmembran ist auch die Voraussetzung für die epitheliale Netzbildung, wie sie in manchen Fällen der Papillenwucherung vorkommt; sie ist bei einer normalen intakten Basalmembran wohl kaum möglich (LANGE).

WERNER hat diese Zusammenlagerung von Epithelsträngen in Wundgranulationen beobachtet, die dicht unter der Epidermis stark mit Gerinnsel und Leukocyten durchsetzt waren. Allem Anschein nach hatte sich hier eine Basalmembran noch nicht ausgebildet. Auch beim Tricho-Epitheliom und beim Basaliom, ferner beim Cholesteatom (LANGE), wo Verbindungen zwischen den Epithelzapfen in Erscheinung treten, also eindeutig ineinander übergehende Stränge von Plattenepithel zu beobachten sind, ist eine Basalmembran in den histologischen Präparaten nicht nachzuweisen (SCHWARZ).

Die Einschmelzung der Basalmembran dürfte ursächlich in der bindegewebigen Entzündung des umliegenden Gewebes zu suchen sein, die, wie die Beispiele zeigen, auch tatsächlich vorliegt.

IV. Die formale Genese des Cholesteatoms ausgehend von den 3 Wachstumsformen des Plattenepithels

Aus der Beschreibung der einzelnen Wachstumsformen des geschichteten verhornten Plattenepithels in den vorangehenden Abschnitten ergeben sich wesentliche Hinweise auf die formale Cholesteatomgenese.

Zur Nomenklatur sei hier erwähnt, daß nach einem Vorschlag von M. SCHWARZ im folgenden das Cholesteatom, das von der Shrapnellschen Membran ausgeht, als Shrapnellcholesteatom, und das von der Pars tensa des Trommelfells ausgehende als Tensacholesteatom bezeichnet wird.

a) Wachstumsform I der Cholesteatomgenese

Die Wachstumsform I, d.h. die physiologische Regeneration der Epidermis, trägt zur Cholesteatombildung bei, sofern die orthisch gebildeten Hornlamellen keinen Abfluß finden und zurückgehalten werden, was dann zur Bildung der Perlgeschwulst führt. Dies ist naturgemäß in erster Linie bei tiefreichenden Papillenwucherungen sowie bei Epithelversenkungen zu erwarten, besonders wenn bei der Einsenkung eine bruchpfortenartige Enge besteht (M. SCHWARZ). Dabei wird durch die radiäre Abschuppung der verhornten Plattenepithelzellen die "Epithelzyste" LANGE) ständig erweitert und führt so zu der konzentrischen Schichtung der Hornperlen. Solche Verhältnisse sind bei krankhaften Einsenkungen des Trommelfells anzutreffen. Letztere finden wir sowohl in der Pars flaccida als auch in der Pars tensa des Trommelfells.

Irgendeinen Entzündungsreiz setzt die orthische Regeneration nicht voraus, sie wird jedoch durch einen solchen wahrscheinlich angeregt (ALBRECHT, DÖDERLEIN, HABERMANN, LANGE, MIESCHER, PINKUS, POLITZER, SCHWARZ, STEURER, STEIGLEDER) u.a.

Beim weiteren Wachstum der Hornperle übt diese einen Druck aus sowohl auf die Keimschicht des Plattenepithels, wodurch es in manchen Fällen zur Druckatrophie kommt (LÜSCHER), als auch auf die Umgebung, d.h. das Bindegewebe und den Knochen, die dann verdrängt und u.U. abgebaut werden.

Das Shrapnelleinsenkungscholesteatom

Beim Shrapnelleinsenkungscholesteatom, das aus einer tiefen, irreparablen Einsenkung der Membr. flaccida entsteht, ist letztere in den Prussakraum verlagert und mit dessen Wänden verwachsen (WITTMAACK). BEZOLD und WITTMAACK sehen im chronischen Mittelohrkatarrh die Ursache, wobei die Shrapnellmembran als nachgiebigster Teil des Trommelfells durch den Unterdruck im Mittelohr nach innen gedrängt wird. Auch SCHOETZ und WALB erklären die Cholesteatombildung aus verschiedenen, sich wiederholenden Tubenabschlüssen. Die abgeschuppten Hornlamellen bei den engen lokalen Verhältnissen des Prussakraumes leicht verhalten werden, kommt es zu einer Perlgeschwulst, die sich ständig vergrößert (BEZOLD, LEUTERT). WITTMAACK bezeichnete diesen Zustand als "trockenes Cholesteatom" (Abb. 5, a).

Nach LANGE kann ein solches Cholesteatom nach der Ausstoßung der Hornlamellen ausheilen, jedoch bleibt die tiefe Shrapnelleinsenkung zurück. Im anderen Fall führt die weitere Expansion der Perlgeschwulst zu Druckerscheinungen in der Umgebung (BEZOLD, LÜSCHER, WITTMAACK u.a.). Dabei können die laterale Wand des Recessus epitympanicus mit dem knöchernen Rahmen der Shrapnellmembran soweit abgebaut und eingeschmolzen werden, daß eine mit Epidermis ausgekleidete Höhle zustande kommt (MORPURGO), die heute sog. "spontane Radikalhöhle". Dazuhin wirkt sich der Druck auch auf das Plattenepithel bzw. dessen Keimschicht selbst aus: es geht druckatrophisch zugrunde

Abb. 5:

Shrapnellcholesteatom, halbschematisch, auf einem Schnitt durch den Prussakraum. Möglichkeiten der Entstehung.

a) Trockenes Cholesteatom aus einer Shrapnelleinsenkung (Wachstumsform I, II des Plattenepithels)

b) Okkultes Cholesteatom (Wachstumsform III)

c) Feuchtes Cholesteatom (Wachstumsform I, II oder III)

d) Cholesteatom nach entzündlicher Einschmelzung der Shrapnellmembran (Wachstumsform II)

Nach M. SCHWARZ, Zschr. Laryng. Rhin. Otol. 41, 83 (1962).

(KRIEG); diese Druckatrophie wurde von GOTTRON und NÖDL in ähnlicher Weise beim Keratoakanthom beobachtet. Auf dem freiliegenden Knochen bilden sich bald Granulationen, die nach SCHWARZ in der spontanen Radikalhöhle immer wieder fest-

gestellt werden können. Diese Granulationen bilden den Boden für ein erneutes, flächenhaftes Einwachsen des Epithels (BEZOLD, WITTMAACK).

Einen anderen Verlauf zeigt das Einsenkungscholesteatom, wenn es sich nach medial weiter ausdehnt. Durch Infektion vom Gehörgang aus (BEZOLD) oder durch Einschmelzung der Cholesteatommatrix auf Grund eines akuten Rezidivs vom Mittelohr aus (SCHWARZ), entsteht ein "feuchtes Cholesteatom" (WITTMAACK), mit dem plötzlich auftretenden fötiden Ohrlaufen (ALBRECHT, BROCK, MEYER), als Ausdruck der entzündlichen Einschmelzung der Perlgeschwulst.

Das Tensaeinsenkungscholesteatom

Genauso, wie die Wachstumsform I zu einem Shrapnellcholesteatom führen kann, kommt sie auch als Entstehungsmodus eines Cholesteatoms im Tensabereich des Trommelfells vor (BROCK). Voraussetzung ist auch hier eine tiefe hernienartige Einsenkung, wie sie nach UFFENORDE hinten-oben am Trommelfell häufig zu beobachten ist. Dabei muß allerdings die Pforte zum Cholesteatomsack eng sein, oder die Hornlamellen des Plattenepithels müssen aus anderer Ursache gestaut werden.

Solche Einsenkungen sind nach BROCK und WITTMAACK eine Folge des Unterdruckes im Mittelohr, welcher auf chronische Tuben-Mittelohrkatarrhe zurückzuführen ist.

Im weiteren Verlauf kann sich dann bei entzündlicher Reaktion ein randständiger Defekt ausbilden, der schließlich zum Bild einer spontanen Radikalhöhle führt (SCHWARZ), falls der Knochen entsprechend ausgebaut wird.

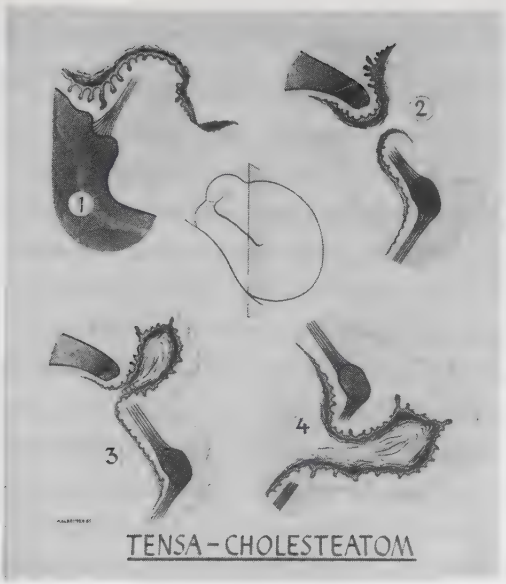

Abb. 6:

Tensacholesteatom, Möglichkeiten der Entstehung, halbschematisch. Schnittebene durch Strichzeichnung angegeben.

1. Cholesteatom aus einem zentralen Trommelfelldefekt und dahinter dicht anstoßender Perimatrix (Wachstumsform II)
2. Cholesteatom aus einem hinten-oben randständigen Defekt im Trommelfell (Wachstumsform II)
3. Hinten-oben randständiges Cholesteatom (Wachstumsform III)
4. Zentrales Cholesteatom (Wachstumsform III)

Nach M. SCHWARZ, Zschr. Laryng. Rhin. Otol. 41, 83 (1962).

b) Wachstumsform II der Cholesteatomgenese

Das Flächenwachstum des Plattenepithels ist eine der Voraussetzungen der Cholesteatombildung, wie es schon HABERMANN und BEZOLD erkannt hatten. Die Epidermis des Gehörganges oder des Trommelfells wächst hierbei über einen randständigen Defekt des Trommelfells und die exulcerierte Schleimhaut bzw. Granulationen hinweg. WITTMAACK und LANGE stellten dieses Einwachsen des Plattenepithels als einen "Kampf der zwei verschiedenen Epithelformationen untereinander" dar. Es sei kein einfaches Überwachsen der Epidermis auf eine epithelentblößte, granulierende Fläche. Auch STEURER und ALBRECHT sehen diesen Vorgang als eine Verdrängung der Schleimhaut des Mittelohres an, bedingt durch Wucherungstendenz und den Expansionsdrang des Plattenepithels. Demgegenüber sieht SCHWARTZE in der Epidermisierung einen Heilungsversuch des Organismus, der der Wundheilung entspricht. Denn beim Cholesteatom liegt stets eine hypertrophische, biologisch minderwertige Schleimhaut vor (ALBRECHT), die durch toxische Einflüsse bzw. eine chronische Entzündung leicht eingeschmolzen wird, und durch eingewachsenes Plattenepithel ersetzt wird.

Das Plattenepithel erfährt durch die Entzündung einen Wachstumsreiz, der sich in einer Wucherung und flächenhaften Ausdehnung auswirkt, vor allem dort, wo die Voraussetzungen gegeben sind (ALBRECHT, HABERMANN, LANGE).

Die räumlichen Verhältnisse des Mittelohres lassen zuweilen, den Abtransport der sich bildenden Hornlamellen des Plattenepithels nicht zu, es entsteht somit eine Anhäufung allerdings zunächst nicht konzentrisch in der Zwiebelschalenform der Perlgeschwulst (SCHWARZ). Ein evtl. folgendes papilläres Tiefenwachstum in das lockere Bindegewebe der Granulationen (HABER-

MANN), was auch WERNER bei der Wundheilung der äußeren Haut beobachtete, bildet dann einen Cholesteatomsack.

Das secundäre Shrapnellcholesteatom

Ein Cholesteatom aus einer flächenhaften Einwucherung des Plattenepithels, kommt auch im Bereich der Shrapnellschen Membran vor. Dies ist der Fall, sofern ein Entzündungsprozeß im Recessus epitympanicus zur Einschmelzung der Shrapnellmembran und ihres knöchernen Rahmens, nämlich im Bereich der Incisura Rivini bzw. der Spina tympanica anterior oder posterior führt (R. HERRMANN, LANGE, POLITZER, STEURER). Auf die sich bildenden Granulationen schiebt sich das Plattenepithel des Gehörganges und des Trommelfells vor, wodurch der Prussak-Raum allmählich mit Plattenepithel ausgekleidet wird. Da hier besonders enge räumliche Verhältnisse bestehen, kommt es zu einer Abflußstauung der vom Plattenepithel im Zuge der physiologischen Regeneration gebildeten Hornlamellen. In der Folge werden letztere meist durch weitere Entzündungsschübe eingeschmolzen, wobei nach WITTMAACK der Entzündungsprozeß durch die Epidermisierung weiter unterhalten wird (s. Abb. 5,d, S. 43).

Das secundäre Tensacholesteatom

In ähnlicher Weise entsteht, soweit bekannt ist, das Cholesteatom aus einem randständigem Defekt im hinteren oberen Abschnitt des Trommelfells. Dieses bildet sich nicht, wie WITTMAACK es vermutete, direkt hintenoben aus einem zentralen Defekt, sondern, wie es neuerdings R. HERRMANN annimmt, aus einer Einschmelzung des Pars tympanica. Hier besteht der Knochen aus einer dünnen, wenig widerstandsfähigen Schicht, er wird daher bei einer chronischen Mittelohrentzündung u. U. leicht ein-

geschmolzen, wobei auch der Anulus fibrosus und die Trommelfellmembran mitbetroffen werden (UFFENORDE). Die nun folgende Granulationsbildung bietet den Nährboden bzw. die Perimatrix für das einwachsende Plattenepithel, das sich dann, seiner Art gemäß, über den "Defekt" schiebt (s. Abb. 6, 2, S. 45). Das Einwachsen von Plattenepithel durch einen zentralen Defekt der Pars tensa hat WITTMAACK abgelehnt. Es kann sich in seltenen Fällen jedoch entwickeln, wenn sich dicht hinter dem Trommelfell ein dickes Polster aus entzündlichem Bindegewebe, d.h. eine Perimatrix, gebildet hat und damit ein Überwachsen von Plattenepithel ins Mittelohr möglich wird (SCHWARZ) (s. Abb. 6, 1, S. 45).

c) Wachstumsform III bei der Cholesteatomgenese

Die Wachstumsform III ist die charakteristische der Cholesteatomentwicklung. Das Plattenepithel hat wohl die Tendenz zum papillären Wachstum, wie es in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben wurde, und was vor allem ALBRECHT, GANS, HABERMANN, LANGE, MANASSE, POLITZER, M. SCHWARZ, WITTMAACK, ZERONI, u.a. erkannt haben. Jedoch bedarf es für ein ausgesprochenes Tiefenwachstum besonderer Voraussetzungen.

Das Plattenepithel ist, wie schon beschrieben, durch die Basalmembran vom Bindegewebe getrennt. Falls nun ein Auskeimen der Zellen des Stratum germinativum an der Spitze der Epidermispapillen stattfinden kann, muß zuvor der dichte, bindegewebige Faserfilz der Basalmembran aufgelöst bzw. eingeschmolzen werden, was auch im Vergleich hierzu bei den entsprechenden Hautkrankheiten zutrifft. Dann erst können sich die Epithelzellen der Keimschicht in das lockere Bindegewebe vorschieben. Diese Ein-

schmelzung der Basalmembran setzt die Entzündung des nachbarlichen Bindegewebes ursächlich voraus (NIKOLOWSKI, GANS, GOTTRON, M. SCHWARZ), denn eine spontane Auflösung läßt sich nicht vorstellen, sie konnte auch nicht beobachtet werden.

Der Vergleich mit den entsprechenden Hautkrankheiten (GOTTRON, FISCHER und NIKOLOWSKI, STEIGLEDER), besonders der Papillomatosis cutis carcinoides wie der Keratoakanthosis zeigt im Corium genau denselben geweblichen Aufbau wie die Perimatrix des Cholesteatoms (ALBRECHT, DÖDERLEIN, WITTMAACK, MANASSE, LANGE, M. SCHWARZ, STEURER, M. MEYER). Zwischen den richtungslos eingelagerten Fibrocyten finden sich überall zahlreiche Kapillaren, teils voll ausgebildet, teils im Entstehen begriffen. Dazuhin sind Lymphocyten und Plasmazellen in unterschiedlicher Zahl nachzuweisen. Dies entspricht dem Zustand der fibrovaskulären und histiocytären Reaktion des Bindegewebes (LETTERER), der in gleicher Form als Granulationsgewebe bei der Wundheilung eines Epitheldefektes anzutreffen ist.

Ebenso ist das Vorhandensein von Granulationsgewebe bzw. lokkerem embryonalem Bindegewebe von ausschlaggebender Bedeutung (ALBRECHT), da die Epidermispapillen bzw. die Basalzellen in ein straffes, faserreiches Bindegewebe nicht einzudringen vermögen (ALBRECHT, FLEISCHHAUER und HORSTMANN).

Auch ein entzündlicher Umbau der natürlichen Struktur der Membrana propria des Trommelfells, wie der hypertrophischen Schleimhaut und des Knoches im Mittelohr ist beim Cholesteatom im histologischen Bild immer wieder anzutreffen (M. SCHWARZ). Es ist nicht vorstellbar, daß das Epithel aus sich heraus zu einem papillären Wachstum befähigt wäre. Bei der Cholesteatombildung ist daher die chronische Entzündung des Mittelohres unerläßliche Voraussetzung (und die Auffassung fast aller Autoren).

Die Entzündung mit ihrer intensiven Durchblutung des Granulationsgewebes gibt den Anreiz zur Auskeimung des Stratum germinativum (LETTERER, M. SCHWARZ).

Als Folge der tiefen Einsenkung einer Epidermispapille führt die physiologische Regeneration des Epithels zur Perlgeschwulst (wie es weiter oben behandelt wurde). Nur der Entstehungsmodus eines solchen Cholesteatomsackes ist gegenüber dem Einsenkungscholesteatom ein anderer. Hier haben wir den soliden Epithelzapfen, der durch die Abscheidung von verhornten Epithelzellen zum Zentrum hin sich aufspaltet und die Hornlamellen hier anlagert. Beim Cholesteatom, das aus einer partiellen Einsenkung des Trommelfells entsteht, besteht das Lumen primär; erst danach füllt es sich allmählich mit abgestoßenen verhornten Epithelien.

Das papillär einwachsende Cholesteatom ist zunächst bei der Otoskopie nicht zu erkennen, weil die Epitheloberfläche erhalten bleibt. Es liegt dann ein "okkultes Cholesteatom" vor (M. SCHWARZ); in der Regel führt die Perforation des Cholesteatoms nach außen jedoch zum manifesten Cholesteatom.

Das papilläre Shrapnellcholesteatom

Da im Bereich der Shrapnellschen Membran das Plattenepithel der Schleimhaut direkt anliegt, also nicht wie in der Pars tensa die feste Membrana propria die beiden Epithelien trennt, sind für die Cholesteatomentwicklung günstige Bedingungen geschaffen "die normal-anatomische Disposition" (WITTMAACK, STEURER). Eine Papillenwucherung setzt nun aber ein lockeres entzündliches Bindegewebe im Prussakraum voraus. Nach M. SCHWARZ kann es sich dabei wohl nur um die Folgen einer katarrhalisch-entzündlichen Erkrankung des Mittelohres handeln, oder um ein entzündliches, zur Perimatrix umgebildetes embryonales Bindegewebe.

Aus diesen Verhältnissen wird die krankhafte Wucherung der Epidermispapillen verständlich, wobei POLITZER, RUEDI, W. ALBRECHT, STEURER, LANGE u.a. den Papillen der Pars flaccida eine starke Wucherungstendenz zuschreiben. LANGE sieht in dem zapfenförmigen Vordringen des Plattenepithels den eigentlich wirksamen Faktor der Cholesteatomgenese. Von wesentlicher Bedeutung ist sicher, wie aus der Betrachtung der Wachstumsdynamik des Plattenepithels geschlossen werden kann, das Vorhandensein des lockeren entzündlichen Bindegewebes, das die Auskeimung des Epithels anregt und in der Tiefe dem papillären Wachstum jeden Vorschub bietet. Zweifellos spielt hier die Entzündung die entscheidende Rolle.

Die Folge eines solchen Tiefenwachstums ist zunächst ein "okkultes Shrapnellcholesteatom" (ALBRECHT, STEURER, M. SCHWARZ) (Abb. 5, b, S. 43), wobei die Flaccida-Membran im Beginn erhalten bleibt, und otoskopisch keine Perforation des Trommelfells zu erkennen ist. Solche okkulten Shrapnellcholesteatome sind allerdings recht selten (MEYERZUM GOTTESBERGE, zitiert von M. SCHWARZ).

Im weiteren Verlauf kann also die Shrapnellmembran erhalten bleiben, oder aber durch den Druck der sich anhäufenden Hornmassen zum Gehörgang hin perforieren, um dann als "feuchtes Cholesteatom" (Abb. 5, c, S. 43) mit plötzlichem fötiden Ohrlaufen in Erscheinung zu treten (W. ALBRECHT). Schließlich ist auch ein Tieferdringen des Cholesteatoms in das Epitympanum und zum Antrum hin zu erwarten.

Das papilläre Tensacholesteatom

Ein Cholesteatom, das sich aus dem pathischen Tiefenwachstum des Plattenepithels entwickelt, kommt auch im Bereich der Pars

tensa des Trommelfells vor, und zwar zentral als auch hinten-oben (Abb. 6, 3 und 4, S. 45). Das Wachstum der Epidermispapillen ist jedoch an bestimmte Voraussetzungen gebunden, denn ein normales Trommelfell mit einer intakten Membrana propria vermögen sie nicht zu durchdringen (HABERMANN, HOSBIJA, LANGE). Eine aktive Zerstörung der Trommelfellmembran durch die Epidermispapillen, wie es EIGLER annimmt, wird von den meisten Autoren abgelehnt. Ein Tiefenwachstum ist also nur möglich, falls die natürlichen Strukturen der Auflösung verfallen, dies in Form einer entzündlichen Einschmelzung (M. SCHWARZ). Zudem muß, wie es bei den entsprechenden Hautkrankheiten ersichtlich wurde, der krankhaften Auskeimung der Zellen des Stratum germinativum die Einschmelzung der Basalmembran vorausgehen. Diese Zustände aber vermag wohl nur eine chronische Entzündung zu schaffen, die auch die für die Pathogenese des Cholesteatoms wichtige Perimatrix in Form von Granulationsgewebe bildet. Die Epidermispapillen dringen also nur an jenen Stellen des Trommelfells ein, wo sich anstatt der Membrana propria Granulationsgewebe findet (M. SCHWARZ).

Aus den genannten Wachstumsverhältnissen des Plattenepithels bildet sich im Zentrum der Papillen die sich vergrößernde Perlgeschwulst. Aus diesem zunächst okkulten Cholesteatom entsteht dann in weiterer Folge bald ein zentraler Defekt im Trommelfell. Dieser Entstehungsmodus ist vom sekundären, d. h. auf Grund eines randständigen Defektes entstandenen Tensacholesteatom nur im Anfangsstadium zu unterscheiden.

Zum Schluß soll noch kurz zu der Auffassung, das Cholesteatom könne auch ohne vorausgehende Entzündung entstehen, Stellung genommen werden:

Für diesen Entstehungsmodus bleibt nach dem Vorhergesagten nur die Möglichkeit der "Keimversprengung" bzw. des "primären

Epithelkeimes"(NIKOLOWSKI). Eine Cholesteatombildung ließe sich von daher verstehen, denn nach Versuchen von E. KAUFMANN zeigt das in das Corium versenkte Epithel (Enkatarrhapia) immer eine Abkugelung, sodaß eine "Epithelcyste" in der Form einer Perlgeschwulst entsteht. Anders liegen die Verhältnisse jedoch bei der Epithelinjektion in Wundgranulationen nach PELS-LEUDEN; denn hier überwiegt schließlich doch das Flächenwachstum (RESCHKE). Allerdings handelt es sich dann um einen Epithelbrei, also macerierte Zellen, die wahrscheinlich nur durch ihre Nekrohormone wachstumsanregend wirken.

Primäre Epithelwucherungen jedoch, denen sekundär eine Reaktion des Coriums folgt, sind in der Dermatologie selten (NIKOLOWSKI). Dafür spricht auch, daß beim Mittelohrcholesteatom so gut wie immer eine hyperplastische Schleimhaut im Mittelohr vorliegt (ALBRECHT, SCHWARZ u.a.), wie sie durch eine umschriebene Papillenwucherung nicht entstehen könnte. Zudem findet man bei Cholesteatomträgern fast immer einen kompakten Warzenfortsatz, verbunden mit einer biologisch minderwertigen Schleimhaut, die besonders zu Entzündungen neigt (W. ALBRECHT, WITTMAACK u.a.)

V. Zusammenfassung

Bei einer Betrachtung des Wachstums des geschichteten verhornten Plattenepithels stellen sich 3 Formen heraus. Es lassen sich unterscheiden: die orthische, repetierende Regeneration einerseits und das krankhafte Flächenwachstum wie das papilläre Tiefenwachstum andererseits.

Die orthische, repetierende Regeneration erklärt sich aus der Funktion der Haut als Oberflächenschutz. Durch die mechanische Beanspruchung der Haut erfolgt ein ständiger Verschleiß von Zellen an der Oberfläche. Als Ersatz findet in den tieferen Schichten (Stratum germinativum) eine dauernde Neubildung von Zellen statt, die auf ihrem Weg zur Oberfläche verhornen. Dabei bleibt das Gewebsgefüge unverändert bestehen.

Das Flächenwachstum findet sich bei der Überhäutung von Epidermisdefekten. Dabei wächst das Epithel vom Rande her sowohl passiv durch "Überfließen" bzw. Ausweichen vor dem intraepithelialen Wachstumsdruck als auch aktiv durch vermehrte Zellbildung über die Wundfläche.

Das papilläre Tiefenwachstum liegt in der Eigenart des Epithels, Papillen zum bindegewebigen Untergrund hin zu bilden, begründet. Unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen dringen so Epithelsprosse tief ins Bindegewebe (Corium) vor, wobei es u.U. zur Abflußstauung von Hornlamellen und damit zur Bildung von Hornperlen kommt.

Jede dieser 3 Wachstumsformen kann zur Cholesteatombildung führen. Nach der Entstehungsart sind deshalb verschiedene Cholesteatomformen zu unterscheiden, nämlich solche, die aus einer Einsenkung des Trommelfells hervorgehen, wobei durch die Abflußstauung der Hornzellen aus der orthischen Regeneration

eine Epithelperle entsteht; dann das Cholesteatom als Ausdruck des flächenhaft eindringenden Plattenepithels ins Mittelohr durch einen Trommelfelldefekt, und schließlich das aus einer papillären Wucherung des Plattenepithels entstandene Cholesteatom. Diese Cholesteatomformen finden sich in gleicher Weise an der Shrapnellschen Membran wie an der Pars tensa des Trommelfells.

Ein Vergleich mit analogen Erkrankungen der äußeren Haut zeigt, daß das Auswachsen der Zellen des Stratum germinativum auch beim Cholesteatom in der gleichen Weise zu beobachten ist. Die Basalzellen können jedoch erst dann auskeimen, falls zuvor die Basalmembran eingeschmolzen ist, dies als Folge einer chronischen Entzündung des umgebenden Bindegewebes. Diese entzündliche Reaktion äußert sich in dem histiocytären Aufbau des Coriums wie ebenso der Perimatrix des Cholesteatoms. Die Entzündung ist also die Voraussetzung für die Entstehung des Cholesteatoms, die Wucherung der Epidermis folgt sekundär.

Literaturverzeichnis

Adam, W., W. Nikolowski und R. Wiehl — Papillomatosis cutis carcinoides Gottron
Arch. klin. exp. Derm. 203, 357 (1956)

Albrecht, W. — Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms
Acta oto-laryng. 15, 375 (1931)

Cholesteatomgenese
Zschr. HNO-heilk. 29, 71 (1931)

Zur Cholest. genese
Zschr. HNO-heilk. 32, 517 (1933)

Bedeutung des lockeren Bindegewebes für die Entstehung des Cholest.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlk. heilk. 157, 341 (1951)

Andrew — (1929), zit. nach Masshoff, W.

Astbury und Lomax — zit. nach H. Stüpel und A. Szakall (1957)

Bardeleben, H. von — Die Heilung der Epidermis
Virchow Arch. 163, 497 (1901)

Barfurth — Zur Regeneration der Gewebe
Arch. f. mikroskop. Anat. 37, 1891

Berres — (1956) zit. nach G. K. Steigleder in Dermat. und Venerologie, I, 1

Bezold — Cholest., Perforation d. M. flacc. und Tubenverschluß
Zschr. Ohren-Heilk. 20, 5 (1890)

Über d. Cholest. d. Mittelohres
Zschr. Ohren-Heilk. 21, 5 (1891)

Billroth — zit. nach R. Werner (1902)

Block, W.	Wundheilungsprobleme Verl. Springer, 1951
Böhmig, R.	Form- und Wachstumsgesetze drüsenbildender Karzinome Verl. Thieme, Stuttgart, 1950
Bradfield	(1951), zit. nach G. Steigleder in Dermatol. und Venerologie I, 1
Braun-Falco und Rathjens	(1955), zit. nach Steigleder, Derm. und Venerol. I, 1
Brock, W.	Die chron. Mittelohreiterungen Handb. d. HNO.-Heilk. von Denker-Kahler, Bd. 7, S. 204 ff, Springer 1926
Bromann, I.	Entwicklung der Haut und ihrer Anhangsgebilde In: Entwicklg. d. Menschen vor der Geburt Bergmann, München 1927, S. 337
Brooke	zit. nach Gans-Steigleder
Brun, R., E. Bujard und W. Jadassohn	Effet acanthogène d'acides et alcools aliphatiques Dermatol. Basel 115, 35 (1957)
Brunner, C.	Wundbehandlung, N. dtsch. Chir. 20, Enke Stuttgart 1916
Bucher, O.	Das Epithelgewebe (S. 86); Die Haut und ihre Anhangsgebilde (S. 438), in: Histol und mikr. Anatomie des Menschen, 2. Aufl., Huber Bern 1956
Bullough	zit. nach G. Steigleder
Casparsson	zit. nach Gans-Steigleder, Bd. I
Chiakulas	zit. nach W. Masshoff, 1955
Cowdry und Thompson	(1944), zit. nach M. Masshoff

Christian	zit. nach Gans-Steigleder, Bd.I
Derksen und Heringa	zit. nach Stüpel und Szakall 1957
Döderlein	Papillenwachstum Zschr. HNO-Heilk. 26, 1930
	Über Organisation v. Exsudat im Mittelohr Zschr. Ohren-Nasen-Kehlk. Heilk. 79, 1927
Edlbacher und Leuthardt	(1952), zit. nach W. Masshoff
Eigler, G.	Das Mittelohrcholesteatom als ontogenet. Problem Arch. Ohren-Nasen-Kehlk. Heilk. 156, 557 (1949)
	Über die Morphogenese d. Mittelohrcholesteatoms HNO-Beihefte 1, 436 (1949)
	Das Verhalten der hinten-oberen Gehörgangsepidermis bei randständigem Defekt HNO-Beihefte 2, 281 (1951)
Fischer und Nikolowski	Kraurosis penis, Arch. klin. exp. Dermat. 205, 605 (1958)
Fleck, F.	Behandlung des Röntgenkarzinoms durch Hypervitaminisierung mit Axerophtholen, Derm. Wschr. 1930, 1244, (1954)
Fleischhauer, K. und E. Horstmann	Zschr. f. Zellforschg. 36, 298 (1951)
Funcke	zit. nach W. Masshoff, 1955
Gahlen, W.	Keratosen. In: Dermat. u. Venerologie, Bd.IV, von Gottron-Schönfeld, S. 77
Gans, O.	Die Pathologie des Bindegewebes mit bes. Berücksichtigung der Haut Hautarzt 4, 339 (1953)
	Struktur der Haut auf Grund neuerer Untersuchungsmethoden Frankfurter Univ.-Reden 10, 1954

Gans-Steigleder — Histologie der Hautkrankheiten Bd. I und II, 2. Aufl. Springer 1957

Garré, C. — Über traumat. Epithelzysten der Finger
Dermat. Zschr. 1, 45 (1894)
Bruns Beitr. klin. Chir. 11, 524 (1894)

v. Gaza, W. — Bedeutung der Gewebszerfallstoffe f. d. regenerative Geschehen
Arch. klin. Chir. 121, 378 (1922)

Wundheilung, Regeneration und Transplantation beim Menschen.
In: Handb. d. normalen u. pathol. Physiologie XIV/1, S. 1141 ff, Springer 1926

Godlewski — zit. nach Oppel 1913

Gössner und Zander — (1923), zit. nach W. Masshoff

Gottron, E. — Karzinom auf Lichen ruber der Schleimhaut
Derm. Wschr. 129, 462 (1954)

Gottron, H. — Haut-Muskel-Amyloidose
Arch. Derm. Berlin 166, 584 (1932)

Anuläres Granuloma atrophicans
Arch. Derm. Berlin 172, 142 (1935)

Papillomatosis cutis carcinoides
Zbl. Haut u. Geschl. Kh. 57, 8 (1938)

Gottron, H. und W. Nikolowski — Karzinosen der Haut
In: Derm. u. Venerol. von Gottron-Schönfeld, Bd. IV, S. 295

Habermann, H. — Summarischer Bericht d. otiatr. Univ. klinik v. 1879
Arch. Ohren-Nasen-Kehlk. Heilk. 17, 24 (1881)

Häbler, C.	Die Physiochemie d. Entw. und der Wundheilung Ergebn. d. Chir. u. Orth. 21, 421 (1928)
Harms, J.W.	Biologie des Wachstums S. 139, Handb. d. allg. Path. v. Büchner, Letterer und Roulet, Bd. IV, 1, 1955
Hartweil	zit. nach G. Jorns (1962)
Hegemann, G.	Wundheilung und Wundbehandlung S. 4, Lehrb. d. Chir. v. Hellner, Nissen u. Vossschulte, Thieme Stuttgart 1962
Heiberg	zit. nach R. Werner 1902
Henschen, C.	Auslösung von Wachstumsvorgängen an Gewebe und Organen durch Autolysate Arch. klin. Chir. 152, 85 (1928)
Herrmann, R.	Untersuchung zur Pathogenese des secundären MO. -Chol. Habil. Schrift Tübingen 1959
Hertwig, O.	Entwicklung d. Haut und ihrer Nebenorgane In: Lehrb. Entw. gesch. d. Menschen u. d. Wirbeltiere. Fischer, Jena 1910, S. 645
Höfs, W. und W. Tunger	Akanthose- und Keratosetest als Prüfmeth. f. Salbengrundlagen. Derm. Wschr. 139, 97 (1958)
Hoffmann	(1949), zit. nach Masshoff, W.
Horstmann, E.	Anat. d. Haut und ihrer Anhangsorgane In: Gottron-Schönfeld, Dermat. u. Vener. Bd. I/1, S. 42
Horstmann, E. und A. Knoop	Zschr. Zellforsch. 46, 100 (1957)

Hoshija	zit. nach M. Schwarz (1962)
Huek	1937, zit. nach W. Masshoff
Jarisch	zit. nach Gans-Steigleder
Jorns, G.	Die Überhäutung der Wunde im Operationsmikroskop. Med. Welt 16, 859 (1962)
Joseph, Molimard und Bourliere	zit. nach Gottron-Schönfeld, Derm. u. Ven. IV, S. 754
Katzberg, A. A.	Anat. Rec. 112, 418 (1952)
Kaufmann, E.	Über Enkatarraphie von Epithel Virch. Arch. 97, 236 (1884)
Kersten	Hippokrates 1956, 503
Klebs	Die Regeneration d. Plattenepithels Arch. exper. Path. u. Pharm. 3, 125 (1875)
Knowlton und Widner	1950, zit. nach W. Masshoff
Kleining-Falco	Dermatologie und Venerologie, 1961
Krieg, H.	Über das geschichtete Plattenepithel Roux Arch. f. Entwickl. mech. 1923
Lange, W.	Ist das Cholesteatom ein Tumor? HNO-Beihefte 2, 337 (1951)
Lapiere	1949, zit. nach Stüpel und Szakall
Lauche, A.	Bemerkungen zur Frage d. Regeneration v. Epithelien Frankf. Z. Path. 65, 230 (1954)
Lehmann, F. E.	Regionale Verschiedenheiten d. Organisators v. Triton Roux Arch. Entw. mech. 138, 106 (1938)
Letterer, E.	Allgemeine Pathologie, Verl. Thieme Stuttgart, 1959

Leuchtenberger und Lund	zit. nach W. Masshoff, 1951
Leupold, E.	Einfluß des Stoffwechsels auf die reaktiven Vorgänge bei der Wundheilung, Beitr. Path. Anat. 81, 45 (1928)
Leutert, E.	Arch. Ohrenheilk. 39, 233 (1895)
Lexer, E.	Die freien Transplantationen, Verl. Enke Stuttgart 1919
	Wundheilung In: Lehrb. der allg. Chir. I, S. 50 ff v. Lexer-Rehn, Enke Stuttgart, 1947
Loeffler	Auto- und homoplast. Epidermisimplantationen Dtsch. Zschr. Chir. 236, 169 (1932)
Lüscher, E.	Lehrbuch d. Ohrenhk., Springer Wien, 1956
Maltoltsy, G. A. und G. F. Odland	Observations on the Orientation of Keratin in the human skin. J. Invest. Derm. 26, 121 (1956)
Manasse, P.	Hdb. d. Pathol. Anat. d. Ohres, J. F. Bergmann, Wiesb. 1917
Marchand, F.	Der Prozeß der Wundheilung mit Einschl. der Transplantationen. Dtsch. Chir. Lfg. 16, 1901
Masshoff, W.	Die physiologische Regeneration der Epidermis. S. 441 in Hdb. d. allg. Path. von Büchner, Letterer, Roulet, Bd. VI/1, 1955
Mercer	zit. n ach Stüpel und Szakall 1957
Meyer	Konstitutionsprobleme bei der Pathogenese des Cholesteatoms. Zschr. HNO-Heilk. 29, 89 (1931)
Meyer zum Gottesberge	zit. nach M. Schwarz 1962

Miescher, G.	Die Haut als Organ der Abwehr Hautarzt 8, 88 (1957)
Moberger und De	zit. nach Gans-Steigleder, Bd. I
Moleschott	zit. nach W. Masshoff
Monash, S.	Location of the superficial epithelial barrier to skin penetration J. Invest. Derm. 29, 367 (1957)
Monash, S.	zit. nach Steigleder in Derm. u. Venerol. I/1
Morpurge	Arch. Ohren-Nasen-Kehlk. Heilk. 19, 264 (1883)
Müller, H.	Gewebliche Neubildungen Virch. Arch. 169, 105 (1928)
Nageotte	zit. nach E. Letterer, Allg. Pathol.
Nikolowski, W.	Tricho-Adenom, Arch. klin. exp. Derm. 207, 34 (1958)
Nödl, F.	Das Pseudorezidiv nach Röntgenbestrahlung Strahlenther. 90, 475 (1953)
	Das echte Randrez. und d. sukzessive Randwachstum d. Basalioms nach Röntgenwirkung Strahlenther. 90, 265 (1953)
Odland	zit. nach Horstmann in Derm. u. Venerol. Bd. I
Oppel, A.	Kausal-morphologische Zellstudien Roux Arch. für Entwickl. mech. 34, 132 (1912)
	Kausal-morphologische Zellstudien Roux Arch. für Entwickl. mech. 35, 317 (1913)
Oppikofer, E.	Mikroskop. Befunde beim Mittelohrcholesteatom Zschr. HNO-Heilk. 24, 432 (1929)

Patzelt	1929, zit. nach Masshoff
Pernkopf und Patzelt	1934, zit. nach Masshoff
Peters	Über die Regeneration d. Endothels der Cornea Arch. f. mikr. Anat. Bd. 33, 1889
Pinkus, H.	Examination of the epidermis by the strip method. J. Investig. Dermat. 19, 431 (1952)
Politzer, A.	Die Krankheiten und Entzündungen des Trommelfells In: Lehrb. f. Ohrenhk., 4. Aufl. S. 190 ff. Verl. Enke Stuttgart
Ratzenhofer, M.	Myoblastenmyone und sekundär invasive Wucherung der Deckepithelien Virch. Arch. 320, 138 (1950)
Rehn	zit. nach Abesser 1955
Reinbach	Untersuchung menschlicher Wundgranulationen Betr. z. pathol. Anat. 30, 102
Reschke, K.	Injektionsepithelisierung nach Pels-Leusden Bruns Beitr. klin. Chir. 127, 647 (1922)
Rössle	zit. nach Gans-Steigleder, Bd. I
Rostock, P.	Die Wunde Verl. de Gruyter, Berlin 1950
Rothmann	1954, zit. nach Steigleder
Rothmann und Schaaf	1929, zit. nach Masshoff, in: Derm. u. Ven. Bd. IV/1
Roulet	zit. nach Gans-Steigleder, Bd. I
Roux, W.	Die 2 kausalen Hauptperioden der Ontogenese Arch. f. Entw. mech. d. Org. 1, 94 (1905)

Rudall	zit. nach Stüpel und Szakall 1957
Rüedi	Mittelohrraumentwicklung und Mittelohrentzündung Zschr. HNO-Kh. 45, 175
Sandritter	1953, zit. nach Masshoff
	1954, zit. nach Gans-Steigleder, Bd. I
Schaaf und Gross	1953, zit. nach Steigleder, in Derm. u. Ven., Bd. I
Schaper, A. und C. Cohen	Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums Roux Arch. Entw. mech. 19, 348 (1905)
Schoetz, W.	Cholesteatom und Adhaesivprozeß Arch. Ohren-N. K. -Heilk. 83, 291 (1910)
Schwartze, H.	Hdb. d. Ohrenheilkde. Bd. I/II, F. C. W. Vogel Leipzig, 1893
Schwarz, M.	Die Schleimhäute des Ohres und der oberen Luftwege Verl. Springer, Heidelberg, 1949
	Untersuchungen z. individ. Histologie d. Bindegew. Arch. Ohren-N. -K. -Heilk. 129, 1
	Das Ohrcholesteatom Zschr. Laryng. Rhin. Otologie 41, 83 (1962)
	Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms und Hautkrankh. Zschr. Laryng. Rhin. Otol. 41, 131 (1962)
	Entstehungs- u. Verlaufsformen d. MO-Cholesteatoms Zschr. Laryng. Rhin. Otol. 41, 518 (1962)
Scott und Flesch	zit. nach Stüpel und Szakall, 1957

Scott, A. und F. Kalz	The penetration and distribution of Hydrocortison in human skin J. Invest. Derm. 26, 149 (1956)
Von Seemen, H.	Wundversorgung und Wundbehandlung Vortr. aus d. prakt. Chir., 2. Aufl., Enke Stuttgart, 1939
Spier und Martin	1956, zit. nach Masshoff
Stam	1951, zit. nach Masshoff
Steigleder, G. K.	Allg. Pathologie der Haut In: Derm. u. Venerologie, Gottron-Schönfeld, Bd. I/1, S. 253
	Zum Verhalten d. Grundsubstanz, der Basalmembran und der Schweißdrüsen d. menschl. Haut Klin. Wschr. 36, 389 (1958)
	Histochemistry of plantar Hyperkeratosis J. Investig. Derm. 31, 29 (1958)
	in: Gans-Steigleder, Histol. d. Hautkh., Bd. I und II
Steigleder und Schultis	1956, zit. nach Steigleder in Derm. u. Ven. Bd. I
Stern und William	1949, zit. nach Steigleder in Derm. u. Ven. Bd. I
Steurer, O.	Zur Pathogenese der Mittelohrcholesteatome Zschr. HNO-Heilk. 24, 402 (1929)
	Cholesteatomentstehung nach Antrotomie Zschr. HNO-Heilk. 34, 316 (1933)
Stöhr, P.	Die Haut In: Lehrb. d. Histologie u. d. mikr. Anat. d. Menschen Springer Berlin 1951, S. 456
	Die Haut In: Lehrb. d. Histologie v. Stöhr, Möllendorf, Goerttler, Fischer Jena 1959, S. 423

Studer, A. und I.R. Frey	Über Hautveränderungen nach großen Dosen v. Vit. A Schweiz. med. Wschr. 79, 382 (1949)
Stundnicka	1929, zit. nach Masshoff
Stüpel, H. und A. Szakall	Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut Hüthig-Verlag, Heidelberg 1957
Stüttgen	1955, zit. nach Steigleder in Derm. u. Ven. Bd.I
Terebnsky, W.	Beiträge zur Wirkung von Hyperämie und von mech. Reizen auf die Epidermis Arch. f. Derm. u. Syph. 99, 359 (1910)
Thuringer	1928, zit. nach Masshoff
Uffenorde, W.	1911, zit. nach Schwarz
Unna	1928, zit. nach Masshoff
Virchow	Virchow Arch 7, 317 (1855)
Volkmann	zit. nach Stüpel und Szakall 1957
Wels, P.	Grundlagen der biolog. Strahlenwirkung Arch. exp. Path. u. Pharm. 208, 116 (1949)
Werner, R	Experimentelle Epithelstudien Beitr. klin. Chir. 34, 1 (1902)
Wittmaack	Wie entsteht ein Cholesteatom? Arch. Ohren-N. -K. -Heilk. 137, 306
	Cholesteatombildung, Pneumatisation und Pneumat. -Lehre Arch. Ohren-N. -K. -Heilk. 125, 225
Wolters	zit. nach Gans-Steigleder, Bd.I
Zeroni	zit. nach Schwarz, 1962
Zetkin, M. und E.H. Kuhtz	Die Chirurgie des Traumas VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1955

Lebenslauf

Am 21. Juni 1938 bin ich als drittes Kind des Dr. med. Eugen Bilger und seiner Frau Gertrud Bilger, geb. Saur, in Nagold, Kreis Calw, geboren. Ich habe noch 5 Geschwister.

In Nagold besuchte ich die Grundschule und kam 1948 in das dortige Realgymnasium. Am 28. Februar 1957 legte ich die Reifeprüfung ab.

Nachdem ich ein halbes Jahr in der Maschinenfabrik J.M. Voith in Heidenheim als Maschinenbaupraktikant gelernt hatte und ein Semester an der Technischen Hochschule in Stuttgart bei der Fachrichtung Maschinenbau immatrikuliert war, wechselte ich mein Studium zur Medizin.

Vom Sommersemester 1958 an studierte ich 3 Semester in Heidelberg, wo ich auch die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte, und wechselte dann zur Universität Freiburg über. Dort bestand ich im Oktober 1960 die Ärztliche Vorprüfung. Die folgenden klinischen Semester studierte ich in Innsbruck, Kiel, und seit dem Wintersemester 1960/61 in Tübingen, wo ich im Dezember 1963 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen